

ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი

*ხელნაწერის უფლებით*

*ნინო წილოსანი*

*არტიკაინისა და ლიდოკაინის მოქმედების  
ლოკალური და ცენტრალური ეფექტების  
შედარებითი ანალიზი*

კლინიკური ფარმაკოლოგია – 04.00.42

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის  
სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად  
წარმოდგენილი დისერტაციის

**ავტორეფერატი**

თბილისი  
2006

ნაშრომი შესრულებულია ი.ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტში.

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

**ნოდარ მითაგვარია**

ბიოლოგიურ მეცნიერებათა  
დოქტორი, პროფესორი

:

**მარინა მამალაძე**

მედიცინის მეცნიერებათა  
დოქტორი, პროფესორი

ოფიციალური ოპონენტები:

დისერტაციისა დაცვა შედგება 2006 წლის –ოქტომბერს 14 საათზე,

ი.ბერიტაშვილის ფიზიოლოგიის სადისერტაციო საბჭოს სხდომაზე (0160, თბილისი, ლ.გოთუას ქ.14)

დისერტაციის გაცნობა შეიძლება ი.ბერიტაშვილის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტის ბიბლიოთეკაში (0160, თბილისი, ლ.გოთუას ქ.14)

ავტორეფერატი დაიგზავნა 2006წლის -----

სადისერტაციო საბჭოს სწავლული მდივანი,

ბიოლოგიურ მეცნიერებათა კანდიდატი

დ.მუსერიძე

**Институт физиологии им. И.С.Бериташвили**

**Нино Цилосани**

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЛОКАЛЬНОГО И ЦЕНТРАЛЬНОГО  
ЭФФЕКТОВ АРТИКАИНА И ЛИДОКАИНА**

Физиология – 04.00.42

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук

Тбилиси

2006

Работа выполнена в Институте физиологии им. И. С. Бериташвили

**Научные руководители:**

***Нодар Митагвария,***

Доктор биологических наук,  
профессор

***Марина Мамаладзе,***

Доктор медицинских наук,  
профессор

**Официальные оппоненты:**

Защита диссертации состоится \_ 2006 года в 14 часов на заседании  
диссертационного совета В 03.13 №1 Института физиологии им. И. С. Бериташвили (0160,  
Тбилиси, ул.Л.Готуа ,14)

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ 2006г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
канд. биол. наук

Д.Мусеридзе

## ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

### პრობლემის აქტუალობა

სტატისტიკური მონაცემებით, სტომატოლოგიური ამბულატორული მიღების პაციენტთა დაახლოებით 30%-ს ანამნეზში სხვადასხვა ზოგადსომატური დაავადება აღენიშნება კომპენსირებულ ფორმაში (Стош В.И., Зорян Е.В., Рабинович С.А. 1998). ასეთ პაციენტთა მკურნალობისას ადგილობრივი ანესთეტიკების გამოყენებამ შესაძლოა გარკვეული გართულებები გამოიწვიოს, როგორც მკურნალობის პროცესში, ისე მოგვიანებით. განსაკუთრებით, ეს ეხება რისკ-ჯგუფის პაციენტებს ღვიძლის ფერმენტების აქტივობის დაქვეითებით, ღვიძლისა და თირკმლის დისფუნქციით, რომელთაც დარღვეული აქვთ ფარმკოლოგიური პრეპარატების მეტაბოლიზმი და ასევე ხანდაზმულ პაციენტებს. ასეთ შემთხვევაში, სისხლში საანესთეზიო ნივთიერებების კუმულაციის და მათი ნეიროტოქსიური მოქმედების გამოვლენის შანსი იზრდება (W.Jakobs, 2003; Malamed S.F. 2003). ასეთივე შედეგები შესაძლოა განვითარდეს ლოკალური ანესთეტიკების ინექციის ჩატარებისას ასპირაციული სინჯის გარეშე, შეცდომითი ინტრავასკულური შეყვანის შემთხვევაში, რაც საკმაოდ ხშირი მოვლენაა კლინიკურ პრაქტიკაში. პრეპარატის მაღალი დოზების არსებობისას სისხლში იზრდება ლოკალური ანესთეტიკების ტოქსიური ნევროლოგიური ეფექტების რისკი.

აღნიშნულის გამო, თანამედროვე სტომატოლოგიაში ყველაზე ფართოდ გავრცელებული ადგილობრივი ანესთეტიკების – არტიკაინის და ლიდოკაინის სისხლში კუმულაციით და ზედოზირებით ინდუცირებული ნეიროტოქსიური ეფექტის პრობლემა ფრიად აქტუალურია. აღნიშნული საანესთეზიო ნივთიერებების შეყვანით გამოწვეული თავის ტვინის კრუნჩხვითი აქტივობის ექსპერიმენტული მოდელი გამოიყენება ასეთი ინტოქსიკაციის ელექტროენცეფალოგრაფიული, ქცევითი და ვეგეტატიური ცვლილებების შესწავლისა და კლინიკურ პრაქტიკაში მსგავსი მოვლენების პრევენციის მიზნით. იმის გათვალისწინებით, რომ უმეტესობა ლოკალური ანესთეტიკებისა ადრენალინთან ერთად გამოიყენება, არანაკლებ აქტუალურია პაროდონტის ქსოვილებში მათი ინექციის გავლენის შედეგად ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ინტენსივობის ცვლილების მექანიზმის შესწავლა და ამ პროცესში მძლავრი ვაზოდილატატორული აგენტის – აზოტის ოქსიდის როლის გარკვევა.

პრობლემის აქტუალობას განაპირობებს ის გარემოებაც, რომ ყოველდღიურ პრაქტიკაში ადგილობრივი ანესთეტიკების გამოყენების სიხშირე ძალიან მაღალია და ასევე მაღალია ზოგადსომატური დაავადებების მქონე სტომატოლოგიურ პაციენტთა რიცხვი.

### კვლევის მიზანი და ამოცანები

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ამ ნაშრომის ძირითად მიზანს წარმოადგენდა ორი ადგილობრივი ანესთეტიკის – არტიკაინისა და ლიდოკაინის

მოქმედების ლოკალური (პაროდონტის ქსოვილებზე) და ცენტრალური (თავის ტვინის ელექტრულ აქტივობაზე) ეფექტების შესწავლა და მათი შედარებითი ანალიზი.

ამ მიზნის განხორციელებისათვის საჭიროდ მივიჩნით შემდეგი კონკრეტული ამოცანების გადაწყვეტა:

- 2% ლიდოკაინის და 2% ლიდოკაინის ადრენალინთან ერთად (1:100000) ღრძილში ინექციით გამოწვეული ადგილობრივი სისხლის მიმოქცევის ცვლილებების შესწავლა.
- 4% არტიკაინის ადრენალინთან ერთად (1:100000) ღრძილში ინექციით გამოწვეული ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილებების შესწავლა.
- ლოკალური ანესთეტიკებით გამოწვეული ადგილობრივი სისხლის მიმოქცევის ცვლილებების მექანიზმში აზოტის ოქსიდის როლის შესწავლა.
- 2%-იანი ლიდოკაინის (ვაზოკონსტრიქტორით და მის გარეშე) და 4%-იანი არტიკაინის (ვაზოკონსტრიქტორთან ერთად) ნეიროტოქსიური ეფექტის შესწავლა დასაშვები თერაპიული დოზისა და მნიშვნელოვანი ზედოზირების შემთხვევაში სისტემური ინექციის პირობებში.

## ნაშრომის მეცნიერული სიახლე

კვლევის შედეგად ნაჩვენებია,

1. ადგილობრივი ანესთეტიკების ინექცია ღრძილში იწვევს ადგილობრივი სისხლის მიმოქცევის ცვლილებებს:

- 2%-იან ლიდოკაინს გააჩნია ვაზოდilatატორული მოქმედება და იგი პარადონტის ქსოვილებში იწვევს სისხლის ადგილობრივი ნაკადის 30-35% მატებას.
- 2%-ანი ლიდოკაინის (ადრენალინთან ერთად 1:100000 განზავებით) ინექცია ღრძილში იწვევს ადგილობრივი სისხლის ნაკადის შემცირებას საშუალოდ 65%-ით და ეს ეფექტი მაქსიმუმს აღწევს შეყვანიდან უკვე მე-5 წუთზე.
- 4%-ანი არტიკაინის (ადრენალინთან ერთად 1:100000 განზავებით) ინექცია ღრძილში იწვევს ადგილობრივი სისხლის ნაკადის შემცირებას საშუალოდ 18%-ით და ეს ეფექტი ვლინდება ინექციიდან მხოლოდ 30-წთ-სთვის.

2. ლოკალური ანესთეტიკებით გამოწვეული ადგილობრივი სისხლის ნაკადის შემცირებული დონის აღდგენა მნიშვნელოვნადაა განპირობებული აზოტის ოქსიდით:

- აზოტის ოქსიდის სინთაზას ინჰიბიციის შედეგად საგრძნობლად ფერხდება ადგილობრივი სისხლის ნაკადის შემცირებული დონის აღდგენა.
- აზოტის ოქსიდის დონორის (L-არგინინი) გამოყენება უზრუნველყოფს აზოტის ოქსიდის სინთაზას არასელექციური ინჰიბიტორით (L-NAME) დარღვეული სისხლის მიმოქცევის რეგულაციის რაოდენობრივი და დროითი მაჩვენებლების აღდგენას.

3. საანესთეზიო ხსნარში ვაზოკონსტრიქტორის შემცველობა განაპირობებს ადგილობრივ ანესთეტიკთა ნეიროტოქსიური ეფექტის მოგვიანებით გამოვლენას, ხოლო მათი არარსებობის შემთხვევაში ეს ეფექტი მეტად არის გამოხატული, როგორც ელექტროენცეფალოგრაფული, ისე ქცევითი მანიფესტაციის თვალსაზრისით.

4. არტიკაინის და ლიდოკაინის მოხვედრისას თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის სისტემაში მათი ეფექტი თავის ტვინის ელექტრულ აქტივობაზე არაერთგვაროვანია და დოზადამოკიდებული:

- 2%-იანი ლიდოკაინის (ადრენალინთან ერთად 1:100000) დასაშვები თერაპიული დოზა არ იწვევს ინექციამდე რეგისტრირებული თავის ტვინის ელექტრული აქტივობის ფონური მაჩვენებლების შეცვლას, თუმცა გაათმაგებული დოზა იწვევს მაღალამპლიტუდიანი სინქრონული რხევებით გამოხატულ კრუნჩხვით აქტივობას, რომელიც სწრაფად გადაიზრდება კლონურ-ტონური ხასიათის აქტივობაში შესაბამისი ქცევითი გამოვლინებით.
- 4%-იანი არტიკაინის (ადრენალინთან ერთად 100000) დასაშვები დოზის ინექცია არ იწვევს ინექციამდე რეგისტრირებული თავის ტვინის ელექტრული აქტივობის ფონური მაჩვენებლების შეცვლას, გაათმაგებული დოზა იწვევს მხოლოდ ცალკეულ აბორტულ ეპილეფსიურ განმუხტვებს, რომლებიც მალევე ქრება.

### **მიღებული შედეგების თეორიული და პრაქტიკული მნიშვნელობა**

გამოვლენილია ადგილობრივი ანესთეტიკების – არტიკაინისა და ლიდოკაინის დასაშვები თერაპიული დოზის ინექციის მოქმედების ეფექტი პაროდონტის ქსოვილების ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ინტენსივობაზე და ამ მექანიზმში დადასტურებულია აზოტის ოქსიდის წამყვანი როლი.

აღნიშნული საკმარის საფუძველს იძლევა იმისათვის, რომ პაროდონტის ქსოვილებში სისხლის მიმოქცევის დარღვევის შემთხვევაში განსაკუთრებული ყურადღება მიექცეს ეგზოგენური NO-თერაპიის ადგილობრივად გამოყენებას.

### **დისერტაციის მასალების აპრობაცია**

დისერტაციის მასალები მოხსენებული და განხილული ი. ბერიტაშვილის სახ. ფიზიოლოგიის ინსტიტუტის თავის ტვინის მეტაბოლური უზრუნველყოფის

მარეგულირებელი მექანიზმების ლაბორატორიის გაფართოებულ სხდომაზე 2006 წლის 7 ივნისს.

## **დისერტაციის სტრუქტურა და მოცულობა**

დისერტაცია შედგება შემდეგი ნაწილებისგან: შესავალი – ნაშრომის ზოგადი დახასიათება, თავი პირველი – ლიტერატურის მიმოხილვა, თავი მეორე – გამოკვლევის მასალა და მეთოდები, თავი მესამე – საკუთარი ცდების შედეგები, თავი მეოთხე – მიღებული შედეგების განხილვა, დასკვნები და ციტირებული ლიტერატურის სია.

დისერტაცია წარმოდგენილია ნახეჭდ გვერდზე, შეიცავს 4 ცხრილს და 11 სურათს.

## **კვლევის მასალა და მეთოდები**

**ადგილობრივი ანესთეტიკებით გამოწვეული ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილებების და ამ მექანიზმში აზოტის ოქსიდის როლის შესწავლა**

მწვავე ცდები (350-400გ მასის მქონე 30 ვირთაგვა) მიმდინარეობდა ქლორალ ჰიდრატის მსუბუქი (0.4გ/კგ) ნარკოზის პირობებში .

**ცდების პირველ სერიაში** (12 ცხოველი) შეისწავლებოდა სისტემური არტერიული წნევის და ქვედა ყბის ღრძილის ქსოვილში მარცხენა და მარჯვენა მხარეს ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ფონური მაჩვენებლები და მათი ცვლილება 2%-იანი ლიდოკაინის (მარჯვენა მხარეს) და იგივე მოცულობის ფიზიოლოგიური ხსნარის (მარცხენა მხარე) ინექციის შემდეგ (პირველი ჯგუფი, 6 ცხოველი).

ამავე სერიის ცხოველთა მეორე ჯგუფში (6 ცხოველი) იგივე მაჩვენებლები შეისწავლებოდა 2%-იანი ლიდოკაინის ადრენალინთან ერთად (1:100000) ინექციის პირობებში.

**ცდების მეორე სერიაში** (12 ცხოველი) იგივე ექსპერიმენტულ პირობებში ფონური გაზომვების შემდეგ ინტრავენურად შეგვყავდა 30მგ/კგ L-NAME (*N<sup>ω</sup>*-ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერი). 15 წუთის შემდეგ იზომებოდა ადგილობრივი სისხლის ნაკადი და პირველი სერიის მსგავსად კეთდებოდა ლიდოკაინის (ადრენალინთან ერთად) და ფიზიოლოგიური ხსნარის ინექციები, რასაც მოსდევდა ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ინტენსივობის გაზომვა ორივე მხარეს. ამავე სერიის მეორე ჯგუფში L-NAME-ს შემდეგ ინტრავენურად კეთდებოდა 300მგ/კგ L-არგინინის ინტრავენური ინექცია ხოლო შემდგომ მეორდებოდა უკვე აღწერილი პროცედურა



**ცდების მესამე სერიაში** (6 ცხოველი) შეისწავლებოდა სისტემური არტერიული წნევის და ქვედა ყბის ღრძილის ქსოვილში მარცხენა და მარჯვენა მხარეს ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ფონური მაჩვენებლები და მათი ცვლილება 4%-იანი (არტიკანის ადრენალინთან ერთად 1:100000) (მარჯვენა მხარე) და იგივე მოცულობის ფიზიოლოგიური ხსნარის (მარცხენა მხარე) ინექციის შემდეგ.

**ადგილობრივი ანესთეტიკების მოქმედების ნეიროტოქსიური ეფექტების შესწავლა დასაშვები თერაპიული დოზისა და მნიშვნელოვანი ზედოზირების სისტემური ინექციის პირობებში**

**ცდების მეოთხე სერიაში** (6 ცხოველი) კვლევა ჩატარდა ვირთაგვებზე ქრონიკული იმპლანტირებული ბიპოლარული ელექტროდებით ახალ ქერქსა და მარჯვენა და მარცხენა დორსალურ ჰიპოკამპში. ქირურგიული ჩარევიდან მეხუთე დღეს ინტრაპერიტონეალურად შეგვყავდა 0,01-0,02 მლ 2%-იანი ლიდოკაინის ხსნარი (4მგ/კგ). 30-40წთ-ის შემდეგ შეგვყავდა პრეპარატის გაათმაგებული დოზა (0,3-0,4 მლ).

**ცდების მეხუთე სერიაში** (6 ცხოველი) იგივე პირობებში ინტრაპერიტონეალურად შეგვყავდა 0,01-0,02 მლ 2%-იანი ლიდოკაინის ხსნარი ადრენალინთან ერთად 1:100000 განზავებით (4მგ/კგ). 30-40წთ-ის შემდეგ შეგვყავდა პრეპარატის გაათმაგებული დოზა. (0,3-0,4 მლ).

**ცდების მეექვსე სერიაში** (6 ცხოველი) იგივე პირობებში ინტრაპერიტონეალურად შეგვყავდა 0,03-0,04 მლ 4%-იანი არტიკანის ხსნარი ადრენალინთან ერთად 1:100000 (7მგ/კგ). 30-40წთ-ის შემდეგ შეგვყავდა პრეპარატის გაათმაგებული დოზა (0,3-0,4 მლ), ხოლო 10-15 წთ-ში --- კიდევ იმდენივე.

### **ექსპერიმენტების ჩატარების ტექნოლოგია**

ყველა მწვავე ცდაში ცხოველთა ტემპერატურა კონტროლირდებოდა რექტალურად და იგი რეგულირდებოდა 37°C დონეზე ელექტროგამათბობელი საბნის მეშვეობით. არტერიული წნევა უსისხლოდ იზომებოდა კუდის არტერიიდან. ადგილობრივი სისხლის ნაკადის დინამიკა ქვედა ყბის ღრძილის ქსოვილში აღირიცხებოდა წყალბადის კლირენსის მეთოდით [Auckland, 1965].

**სისხლის ადგილობრივი ნაკადის გამზომვის მიზნით ყველა მწვავე ცდებში** ნარკოზის გაკეთების შემდეგ ვირთაგვას ვათავსებდით ექსპერიმენტულ მაგიდაზე, თავს ვაფიქსირებდით მაგიდის სამაგრებით, ხოლო გაღებული ყბების იმობილიზაცია ხდებოდა უჟანგავი ფოლადის ღეროთი, რომელიც ფიქსირდებოდა ზედა და ქვედა ყბებს შორის. სისხლის ნაკადის გამზომი ელექტროდის ჩაყენებას ღრძილის ქსოვილში ვახდენდით ელექტროდის ვერტიკალური მდგომარეობის შერჩევით, ქსოვილის მინიმალური დაზიანებით,

დამატებითი ფიქსატორების გარეშე. ძალიან წვრილი (15 მკმ) გამომყვანი ოქროს მავთულები არ ზღუდავდა ელექტროდის მოძრაობას ქსოვილთან ერთად, რაც დიდად ამცირებდა შემთხვევით მოძრაობასთან დაკავშირებულ არტეფაქტების წარმოქმნას.

რეფერენტული ელექტროდი (ქლორირებული ვერცხლის 5 მმ დიამეტრის და 0.5მმ სისქის ფირფიტა) ფიქსირდებოდა კანქვეშ კისრის არეში.

*სისტემური არტერიული წნევა “უსისხლო” მეთოდით* დისკრეტულად (ყოველ 5-6 წუთში) იზომებოდა პროფ. გ აბულაძის მიერ დამუშავებული გამზომი ხელსაწყო - “არტერია“-ს გამოყენებით.

მცირე ზომის მანჟეტი თავსდებოდა ცხოველის კუდზე, რომელიც განუწყვეტლად თბებოდა 37<sup>0</sup>C-მდე. მონაცემები აღირიცხებოდა ოსცილოგრაფის მეშვეობით. იზომებოდა სისტოლური და დიასტოლური არტერიული წნევა და შემდეგ ითვლებოდა საშუალო სისტემური არტერიული წნევა.

*ცდების მეოთხე, მეხუთე და მეექვსე* სერიაში პარალელურად რეგისტრირდებოდა ელექტრული აქტივობა თავის ტვინის აღნიშნული სტრუქტურებიდან BSC-8 -ტიპის ელექტროენცეფალოგრაფზე.

### ***ფარმაკოლოგიური პრეპარატები და მიღებული შედეგების სტატისტიკური დამუშავება***

ჩვენს ცდებში გამოიყენებოდა Research Biochemicals International (RBI; Natick, MA) მიერ წარმოებული N-ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერის L-იზომერი (L-NAME) და L-არგინინი.

მიღებული შედეგების სტატისტიკური დამუშავება ხდებოდა ცვლადთა ანალიზის (ANOVA) პროგრამული პაკეტით, ხოლო მისი რეალიზაცია ხორციელდებოდა კომპიუტერული პროგრამის EXCEL-ის მეშვეობით. სხვაობათა სტატისტიკური სარწმუნობა მოწმდებოდა სტიუდენტის t-კრიტერიუმით.

## **მიღებული შედეგები**

### ***ადგილობრივი ანესთეტიკების დრძილში ინექციით გამოქვეული ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილება და ამ მექანიზმში აზოტის ოქსიდის მონაწილეობა***

ცდების პირველი სერიის ცხოველთა პირველ ჯგუფში მიღებული შედეგების მიხედვით, 2%-ანი ლიდოკაინის ინექციამ (მარჯვენა მხარეს) პირველი 5-6 წუთის განმავლობაში გამოიწვია ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ფონთან შედარებით სტატისტიკურად სარწმუნო მატება ( $P<0.05$ ). ლიდოკაინის ინექციიდან 15-20 წუთის შემდეგ სისხლის ნაკადი დაუბრუნდა საწყის დონეს. იგივე მოცულობის ფიზიოლოგიური ხსნარის ინექციამ მარცხენა მხარეს არ

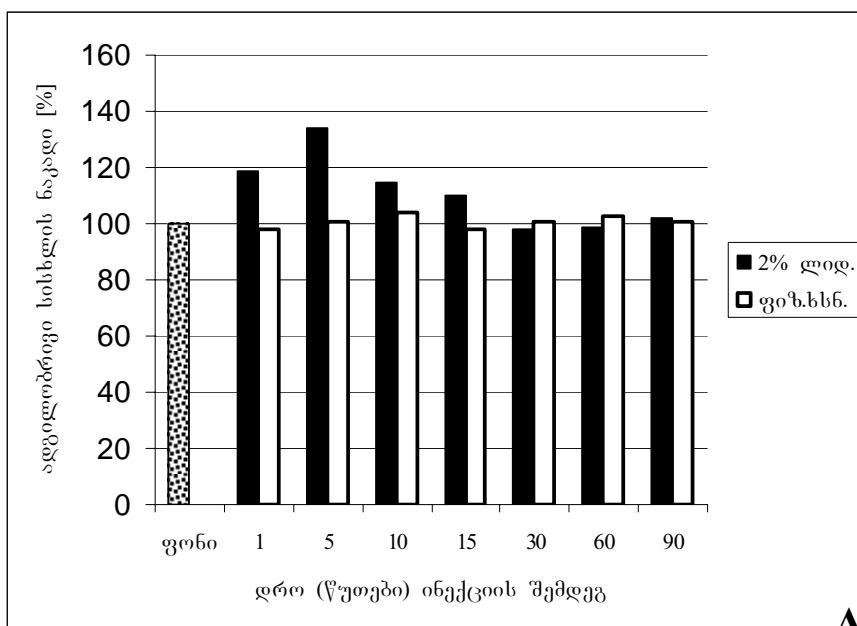
გამოიწვია ადგილობრივი სისხლის ნაკადის რაიმე კანონზომიერი ცვლილება (სურ. 1A).

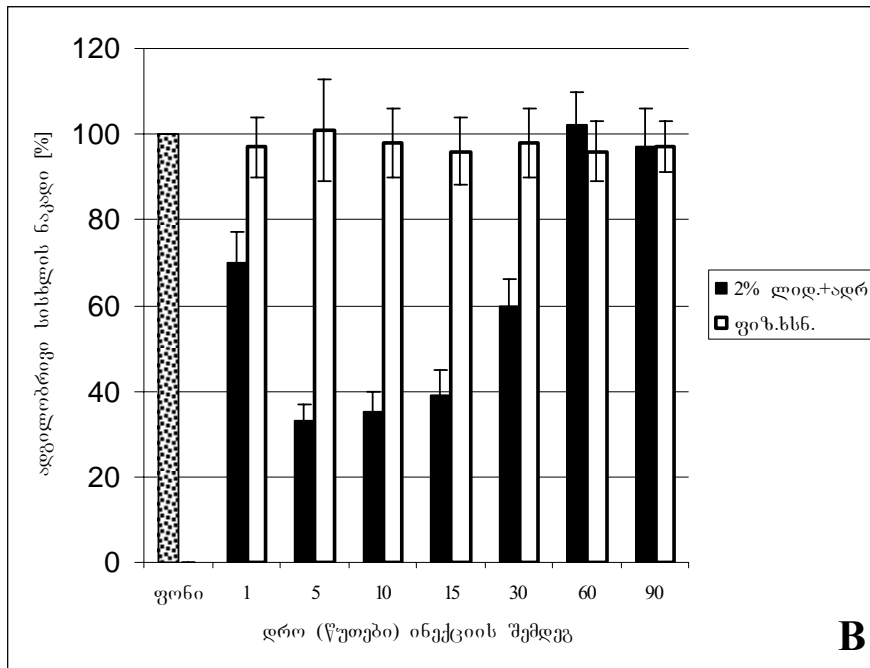
ცდების ამავე სერიის ცხოველთა მეორე ჯგუფში ლიდოკაინთან ერთად გამოყენებული იყო ადრენალინი (1:100000). ამ ჯგუფზე მიღებული შედეგები მოწმობენ, რომ 2%-ანი ლიდოკაინის ადრენალინთან ერთად ინექციამ გამოიწვია ადგილობრივი სისხლის ნაკადის მკვეთრი შემცირება ინექციის პირველსავე წუთიდან. მისმა მინიმალურმა დონემ (ინექციიდან 5 წუთის შემდეგ) შეადგინა საწყისი მნიშვნელობის დაახლოებით 35% მე-15 წუთზე დაიწყო ადგილობრივი სისხლის ნაკადის დონის აღდგენა და საწყის დონეს იგი დაუბრუნდა მე-60 წუთზე (სურ. 1B). მარცხენა (საკონტროლო) მხარეს სადაც შეყვანილი იყო ფიზიოლოგიური ხსნარი ამ შემთხვევაშიც ადგილობრივი სისხლის ნაკადის რაიმე კანონზომიერი ცვლილება არ მომხდარა.

ცხოველთა ორივე ჯგუფზე ცდების დასრულებამდე სისტემური არტერიული წნევის სარწმუნო ცვლილება არ აღრიცხულა. იგი ცხოველთა პირველ ჯგუფში საშუალოდ იყო სინდიის სვეტის 90მმ-ის დონეზე და მეორე ჯგუფში 95მმ-ის ფარგლებში.

ცდების მეორე სერია ჩატარდა კვლავ ორ ჯგუფ ცხოველებზე. პირველი სერიის მე-2 ჯგუფის ცხოველებისაგან განსხვავებით ლიდოკაინის და ადრენალინის შეყვანამდე ამ სერიის ცხოველთა პირველ ჯგუფს ინტრავენურად გაუკეთდა 30მგ/კგ აზოტის ოქსიდის სინთაზას არასელექციური ინჰიბიტორი ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერი (L-NAME) და მხოლოდ ამის შემდეგ ჩატარდა იგივე პროცედურა, რაც პირველი სერიის ცხოველთა მეორე ჯგუფში. ხოლო მეორე სერიის მეორე ჯგუფში L-NAME-ს შეყვანის შემდეგ ცხოველებს გაუკეთდათ აზოტის ოქსიდის დონორი L-არგინინი (300 მგ/კგ).

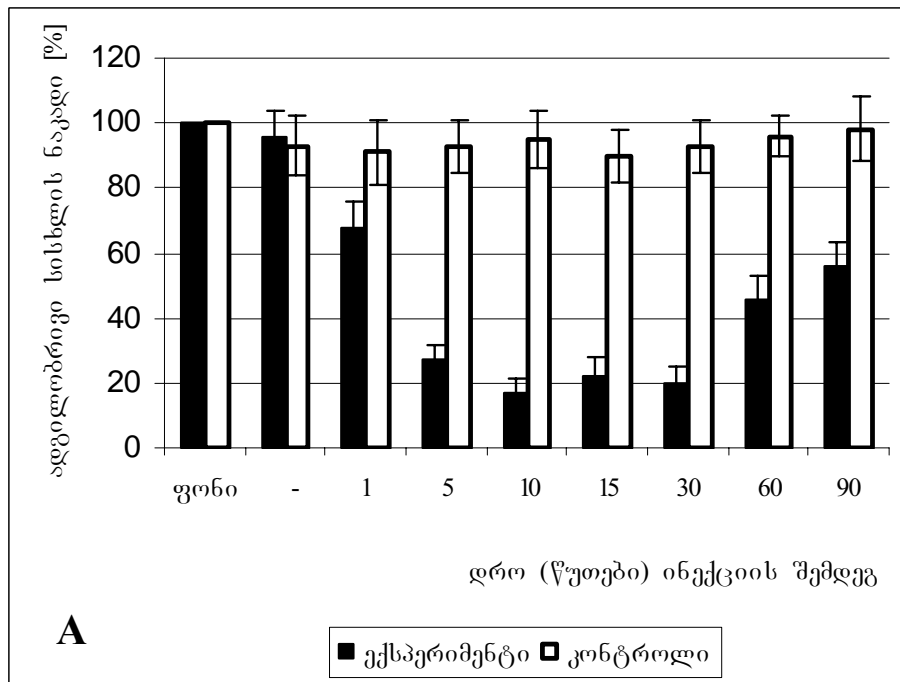
ცდების ამ სერიაში მიღებული შედეგები მოწმობენ, რომ პირველ ჯგუფში L-NAME-ს შეყვანამ თუმცა არ შეცვალა 2%-იანი ლიდოკაინის ადრენალინთან ერთად ინექციით გამოწვეული ადგილობრივი სისხლის ნაკადის მკვეთრი შემცირების დინამიკა, მაგრამ მინიმალურმა დონემ ამ შემთხვევაში მიაღწია საწყისი მნიშვნელობის 17-18 პროცენტს და ამასთან ერთად, რაც მთავარია, სისხლის ნაკადის აღდგენის ინტენსივობა მკვეთრად შემცირდა და გახანგრძლივდა დროში (სურ. 2A). ინექციიდან 90-ე წუთზე იგი შეადგენდა



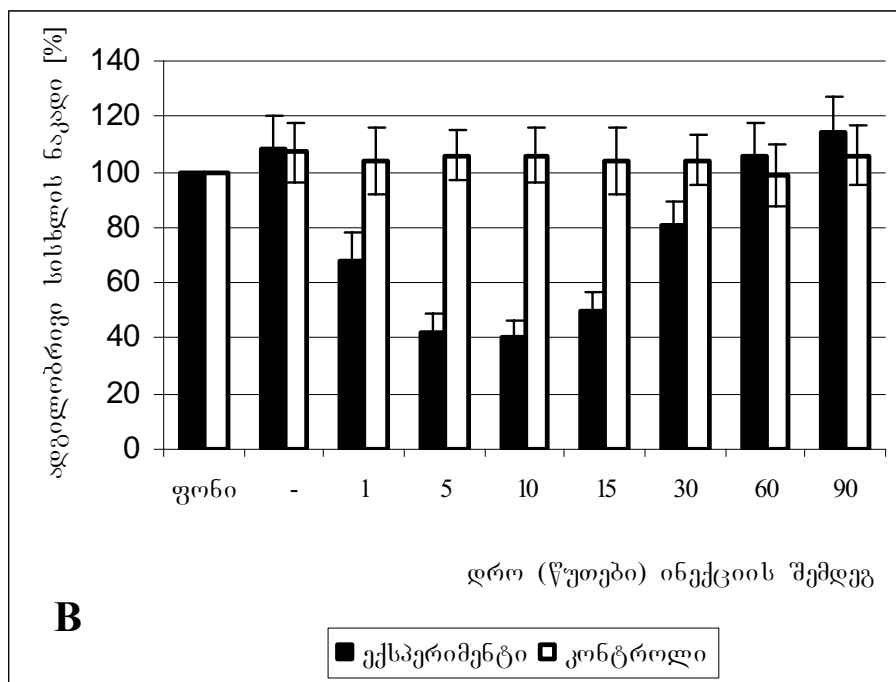


**B**

სურათი 1. ღრძილში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილება: **A** - 2%-ანი ლიდოკაინის და ფიზიოლოგიური ხსნარის ინექციის შემდეგ; **B** - 2%-ანი ლიდოკაინის ადრენალინთან ერთად (1:100000) და ფიზიოლოგიური ხსნარის ინექციის შემდეგ.



**A**



სურათი 2. ღრძილში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილება 2%-ანი ლიდოკაინის ადრენალინთან ერთად (1:100000) და ფიზიოლოგიური ხსნარის ინექციის შემდეგ ინტრავენურად შეყვანილი ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერის (L-NAME) მოქმედების ფონზე (A) და ინტრავენურად შეყვანილი L-NAME-სა და L-არგინინის მოქმედების ფონზე (B).

საწყისი დონის მხოლოდ 55-56%-ს. ხოლო რაც შეეხება ცხოველთა ბოლო ჯგუფს, სადაც L-NAME-ს შემდეგ გამოყენებული იყო L-არგინინი. აქ ადგილობრივი სისხლის ნაკადის შემცირება მოხდა მხოლოდ საწყისი დონის 40%-მდე და მისი აღდგენა განხორციელდა იგივე სისწრაფით, რაც პირველი სერიის მე-2 ჯგუფში (სურ. 2B) შეიძლება ითქვას, რომ შედეგები, მიღებული პირველი და მეორე სერიის ცხოველთა მე-2 ჯგუფებზე პრაქტიკულად არ გასხვავდება ერთმანეთისგან. სისტემური არტერიული წნევის აღრიცხვამ მეორე სერიაში აჩვენა, რომ პირველ ჯგუფში L-NAME-ს შეყვანის შემდეგ იგი ნაწილობრივ გაიზარდა (საშუალოდ 10%-ით), შეადგინა სინდიკის სვეტის 105+/-11მმ და საშუალოდ ამ ფარგლებში იმყოფებოდა ცდის დასასრულმდე. მე-2 ჯგუფში L-არგინინის შეყვანის შემდეგ სისტემური არტერიული წნევის L-NAME-თი გამოწვეული მატება მოიხსნა და მთელი ცდის განმავლობაში მისი დონე საშუალოდ შეადგენდა სინდიკის სვეტის 95-100მმ-ს.

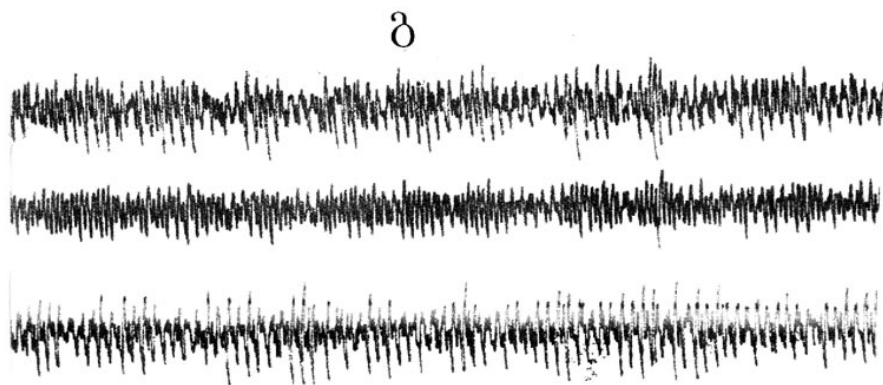
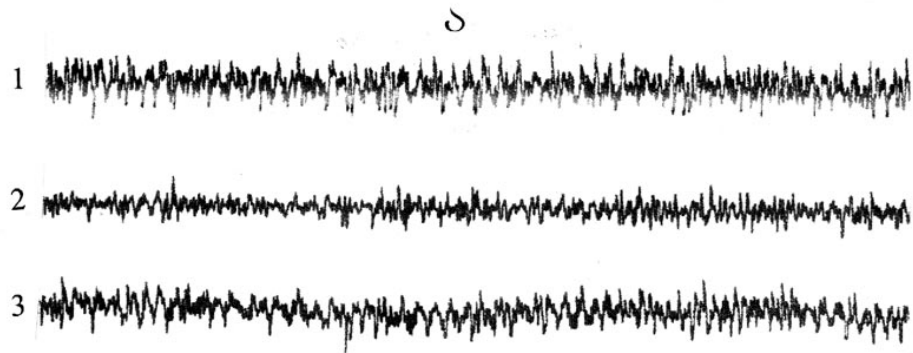
ცდების მესამე სერიაში მიღებული შედეგები მოწმობენ, რომ სისხლის ადგილობრივი ნაკადი ღრძილში ულტრაკაინის (4%-იანი არტიკაინი ადრენალინთან ერთად 1:100000 ) შეყვანიდან მხოლოდ 30 წუთის შემდეგ შეიცვალა სტატისტიკურად სარწმუნოდ საშუალოდ 18%-ით (ფონი-79.4+/-6.2მლ/100გ/წთ; ინექციიდან 30-ე წუთზე -65,3+/-5.5მლ/100გ/წთ; p<0.05) სისტემური არტერიული წნევა მთელი ცდის განმავლობაში პრაქტიკულად არ შეცვლილა და რჩებოდა სინდიკის სვეტის დაახლოებით 92+/-8 მმ-ის ფარგლებში.

## *არტიკანის და ლიდოკანის სისტემური ინექციის ეფექტები თავის ტვინის ელექტრულ აქტივობაზე*

არც შეეხება ახალ ქერქსა და ჰიპოკამპში ელექტრული აქტივობის ცვლილებას 4მგ/კგ 2%-იანი ლიდოკანის ინტრაპერიტონეალური შეყვანის შემდეგ, ჩვენი შედეგების მიხედვით (ცდების მე-4 სერია), 8-12 წამის განმავლობაში ეეგ-ზე აღინიშნება ძლიერი, კლონური ტიპის კრუნჩხვითი აქტივობის განვითარება. დაახლოებით 120 წამში კრუნჩხვითი რეაქციები იღებს ტონურ ხასიათს და ვითარდება კლონურ-ტონური ქცევითი მანიფესტაცია, რომელიც 20-25 წუთის განმავლობაში გრძელდება. შემდეგ თავის ტვინის ორივე სტრუქტურაში ელექტრული აქტივობა უბრუნდება საწყის დონეს (სურ.3).

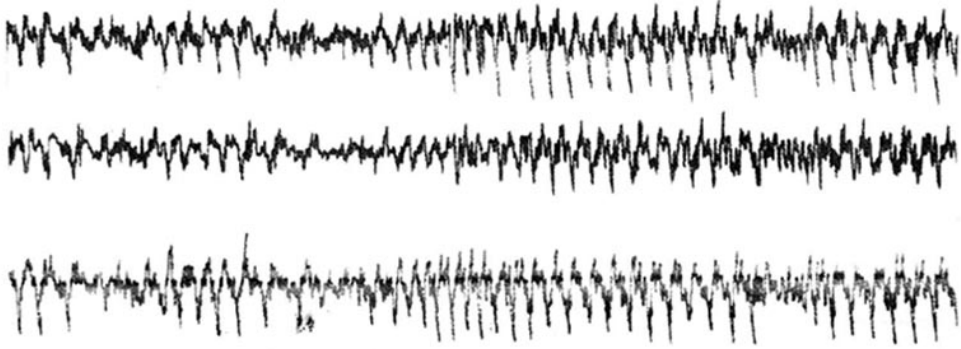
2%-იანი ლიდოკანისა და ადრენალინის ხსნარის (4მგ/კგ) შეყვანიდან დაახლოებით 30-40 წამის შემდეგ (ცდების მე-5 სერია) ცხოველთა ამ ჯგუფშიც აღინიშნება კრუნჩხვითი აქტივობისათვის დამახასიათებელი მაღალამპლიტუდური სინქრონული რხევები, რომლებიც გრძელდება 20-25 წუთის განმავლობაში. მაგრამ წინა შემთხვევისგან განსხვავებით კლონურ-ტონური ქცევითი მანიფესტაცია არ აღინიშნება (სურ.4).

4%-იანი არტიკანის ადრენალინთან ერთად (7მგ/კგ) 1:100000 განზავებით ინტრაპერიტონეალური ინექციის შედეგად (ცდების მე-6 სერია), არც ახალ ქერქსა და არც დორსალურ ჰიპოკამპში რაიმე მნიშვნელოვან ცვლილებებს ადგილი არა აქვს (სურ.5). 30 წუთის შემდეგ ცხოველებს გაათმაგებული დოზა შევუყვანეთ რის შედეგად 4 წუთის შემდეგ ეეგ-ზე გამოჩნდა ცალკეული აბორტული განმუხტვები (სურ.6). 15-20 წუთის შემდეგ არტიკანისა და ადრენალინის ხსნარის აღნიშნული დოზა კვლავ იქნა დამატებული და მხოლოდ ამის შემდეგ 1-წუთიანი დაყოვნებით აღმოცენდა კრუნჩხვითი აქტივობა რომელმაც დაახლოებით 10 წუთის შემდეგ მიიღო გენერალიზებული კლონურ-ტონური ხასიათი, შესაბამისი ქცევითი გამოვლინებით. ამავე დროს ცხოველებს უვითარდებათ ძლიერი ტაქიკარდია და სუნთქვის გაძნელება. დაახლოებით 40-50 წუთის შემდეგ როგორც ქცევითი, ისე ელექტროფიზიოლოგიური და ვეგეტატიური სურათი უბრუნდება ნორმას (სურ.7).

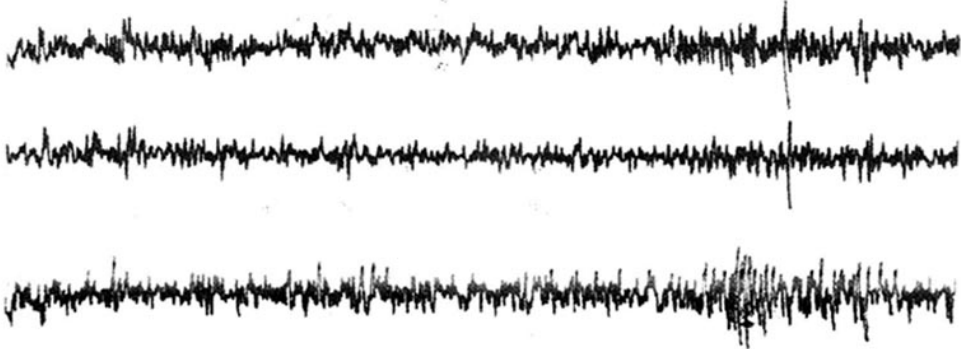


სურ. 3. ახალი ქერქისა(2) და დორსალური ჰიპოკამპის (1-მარცხენა ნახევარსფერო და 3- მარჯვენა ნახევარსფერო) ელექტრული აქტივობის ცვლილება 0,1-0,2 მლ 2%-იანი ლიდოკაინის ინტრაპერიტონეალური შეყვანის შემდეგ. ა –ფონერი აქტივობა, ბ,გ. ელექტრული აქტივობა შესაბამისად—12 და 120წმ-ის შემდეგ ლიდოკაინის ინექციიდან.

ზ



ე

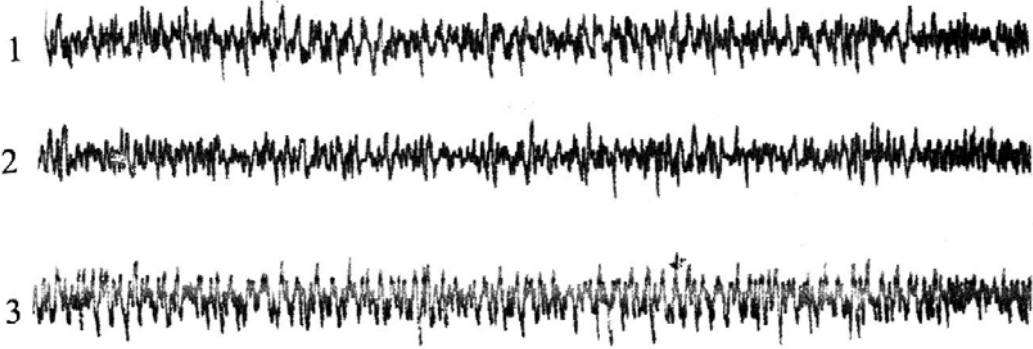


სურ 3.(გაგრძელება)

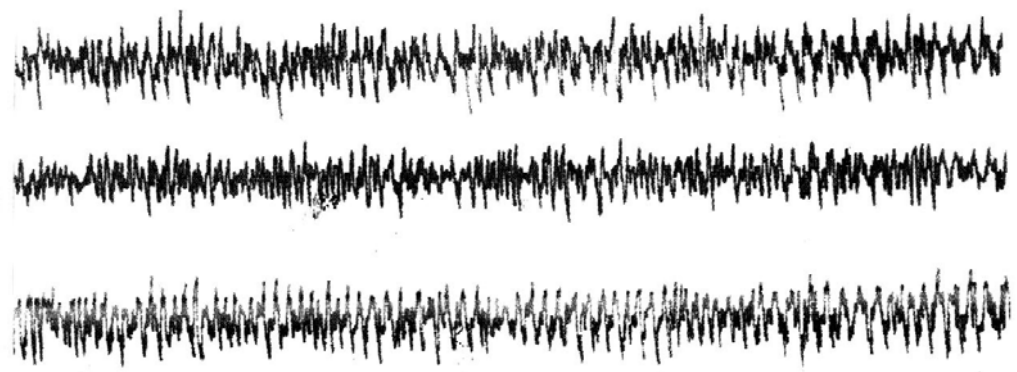
დ , ე ელექტრული აქტივობა შესაბამისად 400 წმ-ის და 25წთ-ის შემდეგ ლიდოკაინის ინექციიდან.



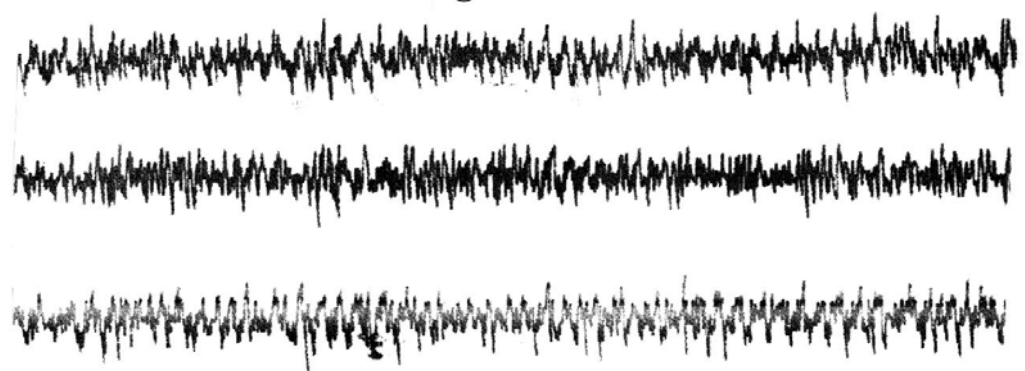
ა



ბ

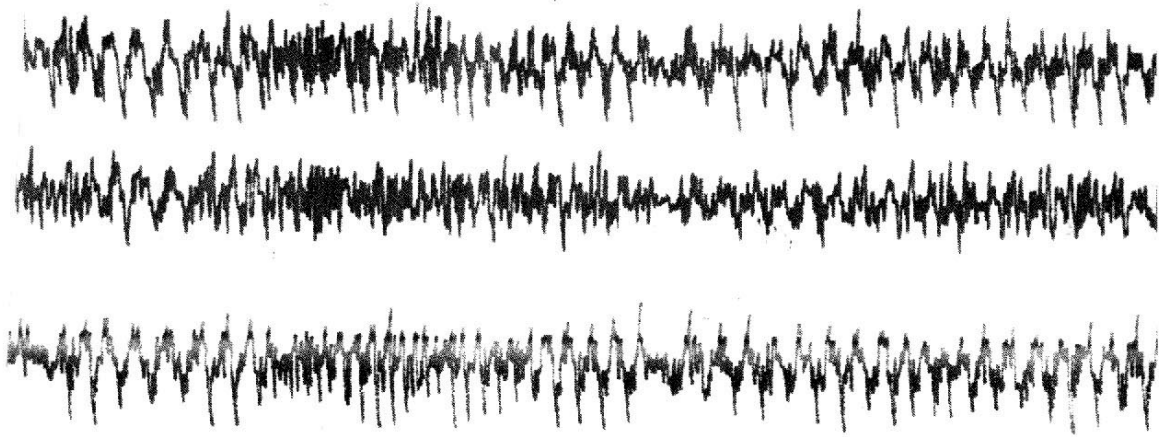


გ

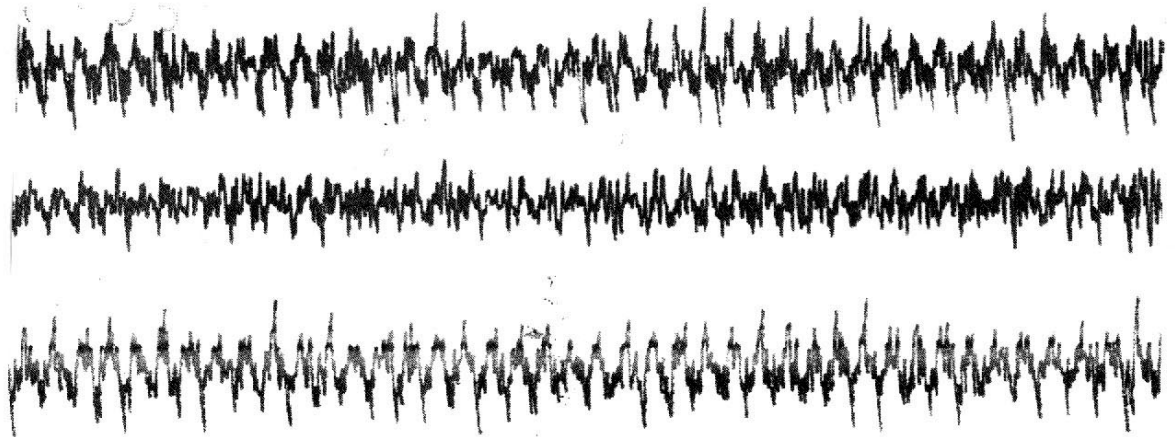


სურ.4. ახალი ქერქისა(2) და დორსალური ჰიპოკამპის (1-მარცხენა ნახევარსფერო და 3- მარჯვენა ნახევარსფერო) ელექტრული აქტივობის ცვლილება 0,1-0,2 მლ 2%-იანი ლიდოკაინის ადრენალინთან ერთად ინტრაპერიტონეალური შეყვანის შემდეგ. ა – ფონური აქტივობა, ბ, გ შესაბამისად 12 და 120 წმ-ის შემდეგ ლიდოკაინის ინექციიდან.

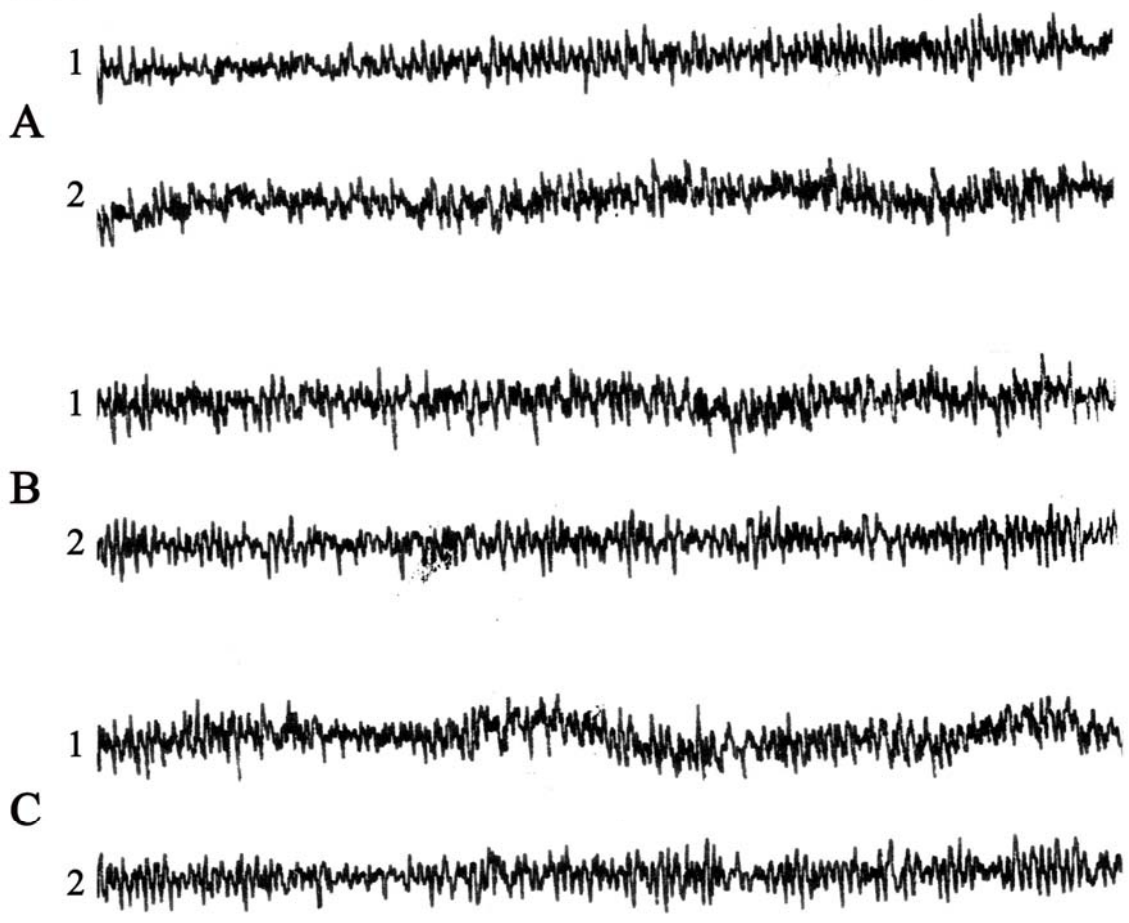
ზ



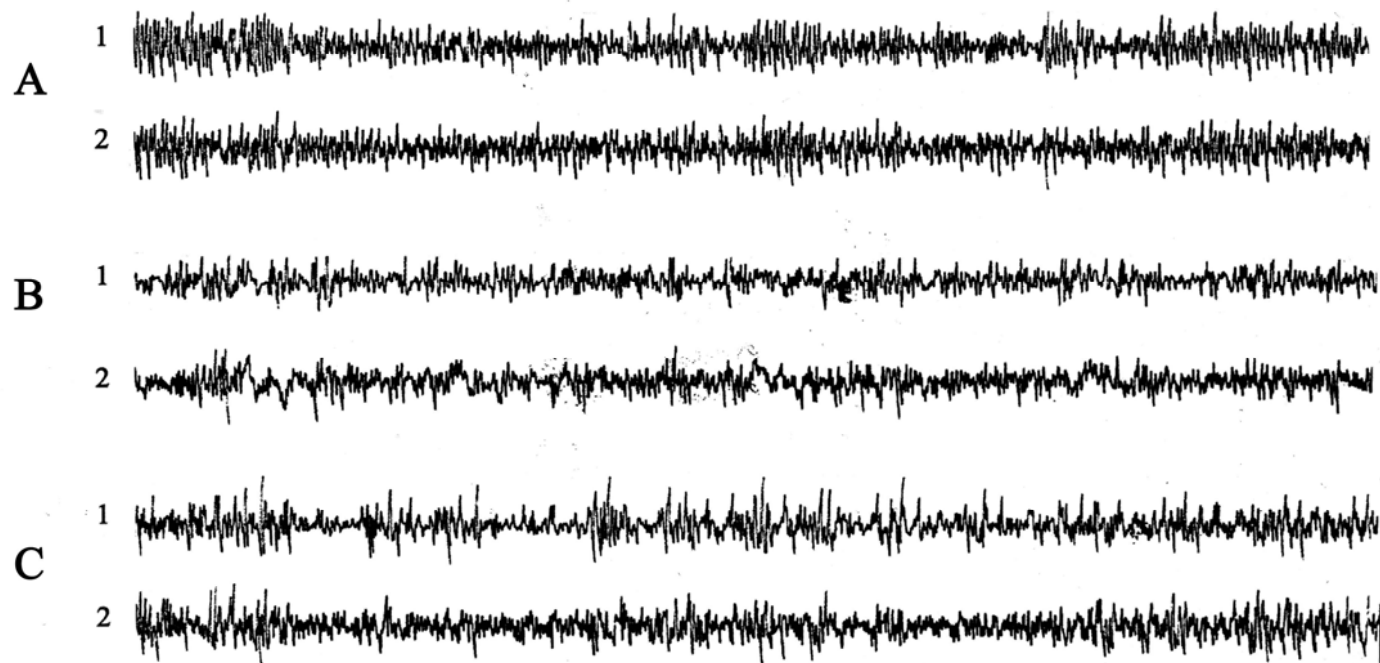
ქ



სურ. 4. (გაგრძელება) დ.ე ელექტრული აქტივობა შესაბამისად 400 წმ-ის და 25წთ-ის შემდეგ ლიდოკაინის ინექციიდან.



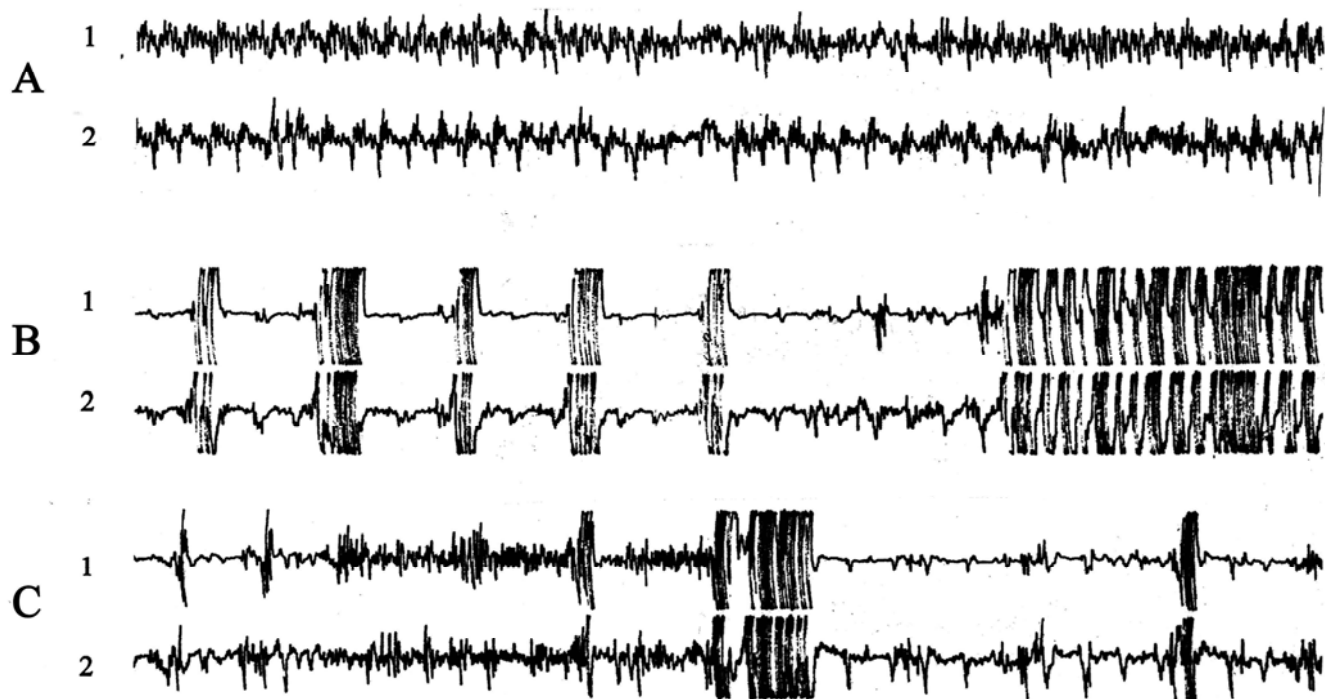
სურ. 5. ახალი ქერქის(2) და ჰიპოკამპის (1) ელექტრული აქტივობის ცვლილება 0,03მლ 4%-იანი არტიკაინის ადრენალინთან ერთად ( 1:100000) (7მგ/კგ) ინტრაპერიტონეალური შეყვანის შემდეგ. ა- ფონური აქტივობა, ბ და გ -ინექციიდან მე-5 და 30-ე წთ.



სურ. 6. ახალი ქერქის(2) და ჰიპოკამპის (1) ელექტრული აქტივობის ცვლილება  
 0, 3 მლ 4%-იანი არტიკაინის ადრენალინთან ერთად

( 1:100000) (7მგ/კგ) ინტრაპერიტონეალური შეყვანის შემდეგ. ა– ფონური  
 აქტივობა, ბ და გ –ინექციიდან მე-5 და 30-ე წთ.

აქტივობა, ბ და გ –ინექციიდან 1 და მე-4 წთ.



სურ. 7. ახალი ქერქის (1) და ჰიპოკამპის (2) ელექტრული აქტივობის ცვლილება 0,3 მლ 4%-იანი არტიკაინის ადრენალინთან ერთად განმეორებითი ინტრაპერიტონეალური შეყვანის შემდეგ . ა, ბ და გ ---ინექციიდან 1, მე-10 და მე-20 წთ.

## მიღებული შედეგების განხილვა

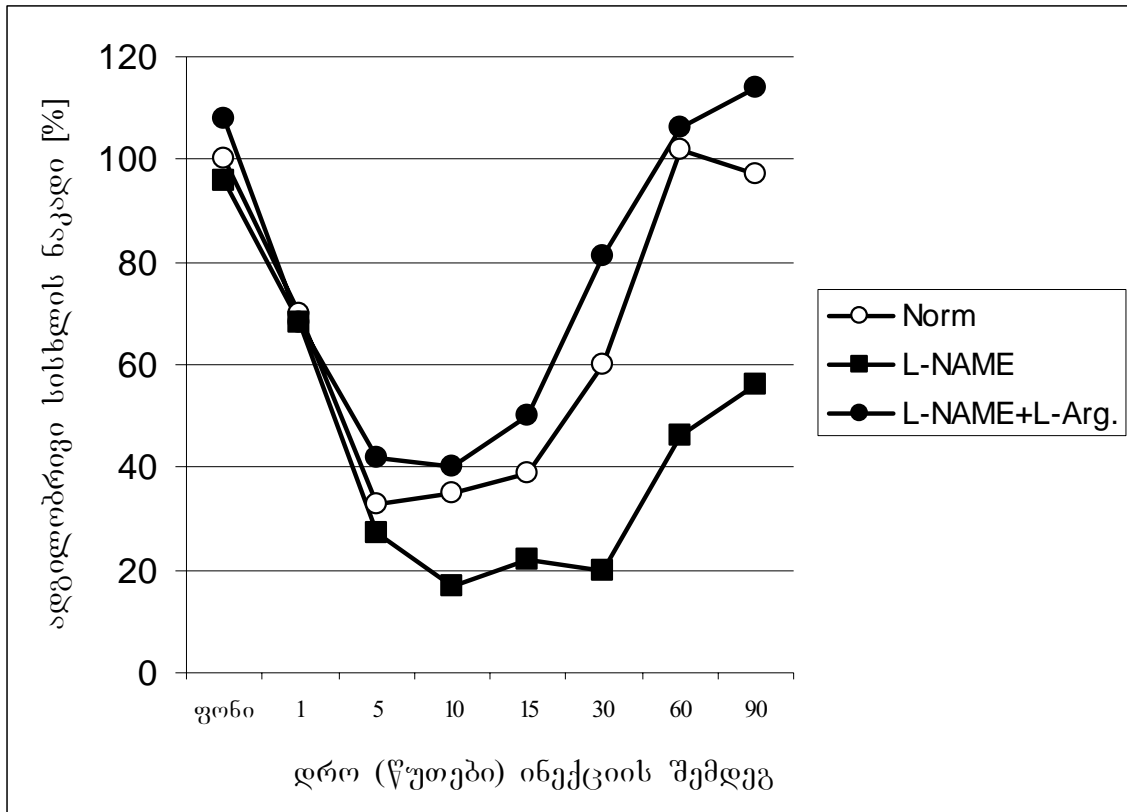
წარმოდგენილი ნაშრომის შედეგები მოწმობენ, რომ ლოკალური ანესთეტიკი 2%-ანი ლიდოკაინი (ადრენალინთან ერთად 1:100000 განზავებით) იწვევს ღრძილებში (ინექციის და მის მომიჯნავე არეში) ადგილობრივი სისხლის მიმოქცევის ინტენსივობის შემცირებას, რაც დიდი ალბათობით უნდა მიეწეროს ადრენალინის მოქმედებას, ვინაიდან მხოლოდ ლიდოკაინის ინექციამ, როგორც ვნახეთ, გამოიწვია ადგილობრივი სისხლის ნაკადის მატება. თავის დროზე წამოყენებული იყო ჰიპოთეზა, რომ ლიდოკაინისა და ადრენალინის ინექციისას საენესთეზიო ხსნარის მაღალი წნევით შეყვანის შედეგად, რასაც ადგილი აქვს შპრიცით ინექციის დროს, ვითარდება ჰიდროსტატური წნევა, რომელსაც შეუძლია მექანიკურად, ნაწილობრივ შეავიწროვოს არტერიული სისხლძარღვების სანათური [Kim et al., 1983]. თუ გავითვალისწინებთ იმასაც, რომ ჰუაზელის კანონის თანახმად სისხლის მოცულობითი სიჩქარე სისხლძარღვში მეოთხე ხარისხითაა დაკავშირებული სისხლძარღვის სანათურის დიამეტრთან. დასაშვებია ვიფიქროთ ხსენებული ჰიპოთეზის მართებულობა, მაგრამ მეორე (საკონტროლო) მხარეს ფიზიოლოგიური ხსნარის ინექცია იგივე მოცულობით და იგივე წნევით, რომელსაც არ მოჰყოლია ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილება ნათელი დადასტურებაა ამ ჰიპოთეზის არამართებულობის. ამ შემთხვევაში უფრო მართებულია ჩავთვალოთ, რომ თვით ადრენალინი იწვევს სისხლძარღვთა შევიწროვებას. როდესაც ლოკალური ანესთეტიკი შეგვყავს ღრძილის ქსოვილში ბუნებრივია, რომ ადრენალინი მოქმედებს არტერიოლების გლუვკუნთოვანი ბოჭკოების ადრენერგულ რეცეპტორებზე და იწვევს ვაზოკონსტრიქციას. ცნობილია, რომ ალფა-ადრენერგული რეცეპტორების სტიმულაცია იწვევს ვაზოკონსტრიქციას, ხოლო ბეტა-ადრენერგულის – ვაზოდilatაციას.

თანახმად ჩვენი მონაცემებისა ადრენალინით შევიწროვებული სისხლძარღვთა სანათურის აღდგენა და, შესაბამისად, სისხლის ადგილობრივი ნაკადის ზრდა დაკავშირებული უნდა იყოს აზოტის ოქსიდის მოქმედებასთან.

როგორც ცნობილია, ბიოლოგიურ სისტემებში აზოტის ოქსიდს მრავალი მარეგულირებელი ფუნქცია აკისრია. ასე მაგალითად სისხლძარღვებში წანაცვლების დამაბულობას და სხვადასხვა ლოკალურ მედიატორებს, როგორცაა აცეტილქოლინი ან ბრადიკინინი, შეუძლიათ გამოიწვიონ აზოტის ოქსიდის გამოყოფა ენდოთელურ უჯრედებიდან. ლიპოფილურობისა და მცირე მოლეკულური ზომის გამო აზოტის ოქსიდი იოლად დიფუნდირებს სისხლძარღვის გარემომცველ ქსოვილში და ააქტივებს ხსნად გუანილატ ციკლაზას. შესაბამისად მატულობს ციკლური გუანოზინ მონოფოსფატის დონე, რაც იწვევს ცილის ფოსფორილირებას, რომელიც ასოცირებს გლუვი კუნთების რელაქსაციასთან და, აქედან გამომდინარე, სისხლის ნაკადის მომატებასთან.

ჩვენს მიერ მიღებული შედეგები მოწმობენ, რომ ღრძილებში სისხლის მიმოქცევის რეგულაცია ბევრადაა განპირობებული აზოტის ოქსიდით. ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერი მიეკუთვნება აზოტის ოქსიდის არასელექციური ინჰიბიტორებს, მაგრამ კარგად არის ცნობილი, რომ იგი უპირატესად აინჰიბირებს ენდოთელური აზოტის ოქსიდის სინთაზას. როგორც ვნახეთ, მისი შეყვანის შედეგად მნიშვნელოვნად შეფერხდა ღრძილში ლიდოკაინითა და

ადრენალინით გამოწვეული ადგილობრივი სისხლის ნაკადის შემცირებული დონის აღდგენა. L-არგინინის დამატებამ კი კვლავ აღადგინა ნორმაში არსებული რაოდენობრივი და დროითი მაჩვენებლები. მე-8 სურათზე ცალკე გამოტანილი მონაცემები ნათელი დადსტურებაა იმისა, რომ სწორედ აზოტის ოქსიდის სინთაზას ინჰიბირებამ გამოიწვია სისხლის ნაკადის აღდგენის



სურათი 8. ღრძილში 2%-ანი ლიდოკაინის ადრენალინთან ერთად (1:100000) ინექციის შედეგად გამოწვეული ადგილობრივი სისხლის ნაკადის შემცირების და საწყისი დონის აღდგენის დინამიკა ნორმაში, ინტრავენურად შეყვანილი ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერის (L-NAME) და L-NAME-ს შემდეგ ინტრავენურად შეყვანილი L-არგინინის მოქმედების ფონზე.

შეფერხება. ნორმისა და L-არგინინის შეყვანის პირობებში მიღებული შედეგები სტატისტიკურად არ განსხვავდება ერთმანეთისგან, ხოლო L-NAME-ს შემთხვევაში სისხლის ადგილობრივი ნაკადის ცვლილების ამსახველი მრუდი მნიშვნელოვნად არის დაქვეითებული და დროის მოცემულ მონაკვეთში (90 წუთი) სისხლის ნაკადის აღდგენა ვერ ხერხდება.

მიღებული შედეგები საკმარის საფუძველს იძლევა იმისათვის, რომ პაროდონტის ქსოვილებში სისხლის მიმოქცევის დარღვევის შემთხვევაში განსაკუთრებული ყურადღება მიექცეს ეგზოგენური NO-თერაპიის ადგილობრივად გამოყენებას. ხოლო, თუ შევაფასებთ ლიდოკაინის (ადრენალინთან ერთად) და არტიკაინის (ასევე ადრენალინთან ერთად)

დრძილში ინექციის გავლენას ადგილობრივ ჰემოდინამიკაზე ვნახავთ, რომ ამ უკანასკნელის ეფექტი პაროდონტის ქსოვილების ადგილობრივ ჰემოდინამიკაზე, განსხვავებით ლიდოკაინისაგან ადრენალინთან ერთად, ნაკლებად გამოხატულია, იწვევს ადგილობრივი სისხლის ნაკადის შედარებით უმნიშვნელო დაქვეითებას და აღნიშნული პროცესი ვითარდება მოგვიანებით.

ლიტერატურაში არსებული მონაცემების მიხედვით, ადგილობრივი ანესთეტიკების მაღალი დოზების გამოყენებამ შესაძლოა გამოიწვიოს რიგი გვერდითი მოვლენები – ცნობიერების დარღვევა, სუნთქვის დათრგუნვა, ტრემორი, გენერალიზებული კრუნჩხვითი აქტივობა, გულისრევა, ლებინება. ყველა დანარჩენ თანაბარ პირობებში, რაც მეტია საანესთეზიო ნივთიერების ცხიმში ხსნადობის კოეფიციენტი, მით უკეთ გადის ის ქსოვილოვან მემბრანებს, ნერვული ბოჭკოს დაბოლოებაზე ქმნის მაღალ კონცენტრაციას და მოქმედებს აქტიურად. მაგრამ, ამავდროულად, პრეპარატი უკეთ შეიწოვება სისხლში კაპილარის კედლიდან, რაც საგრძნობლად ზრდის მის ტოქსიურ პოტენციას. (Kalishman MW et al, 1993).

პაციენტებში ღვიძლის ფერმენტების აქტივობის დაქვეითებით, ღვიძლისა და თირკმლის სისხლის მიმოქცევის დარღვევებით, თირკმლის დისფუნქციით და ხანდაზმულ პაციენტებში ადგილობრივ ანესთეტიკთა მეტაბოლიზმი შესაძლოა დაირღვეს. ასეთ შემთხვევაში, სისხლში იმატებს პრეპარატის კონცენტრაცია და შესაბამისად - განმეორებითი შეყვანისას მისი კუმულაციისა და ტოქსიური ეფექტების რისკი (W.Jakobs; 2003; Malamed S.F. 2003). ადგილობრივი ანესთეტიკებით გამოწვეული ნეიროტოქსიური მოქმედების ერთ-ერთი გამოვლენაა თავის ტვინში კრუნჩხვითი აქტივობის განვითარება. გარდა ამისა, არ არის გამორიცხული, რომ ინექციის პროცესში საანესთეზიო ხსნარი მოხვდეს გარეთა სამილე არტერიის განშტოებაში, იქედან, საკმაოდ სწრაფად, მიაღწიოს თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის სისტემას და ამ შემთხვევაშიც გამოვლინდეს ტოქსიური ნევროლოგიური მანიფესტაცია.

ადგილობრივი ანესთეტიკების ინტრაპერიტონეალური შეყვანის შემდეგ თავის ტვინის ელექტრული აქტივობის შესწავლისას მიღებული შედეგების მიხედვით, ლიდოკაინის ადრენალინთან ერთად შეყვანისას კრუნჩხვითი აქტივობის ელექტროგრაფიული და ქცევითი გამოვლინება საგრძნობლად დაქვეითებულია სუფთა ლიდოკაინის შეყვანის ეფექტთან შედარებით. აღნიშნული ეფექტი, ერთის მხრივ, შესაძლოა დაკავშირებულია ადრენერგულ სინაფსურ აქტივაციასთან (Giorgi et al., 2004). აღნიშნულ ნაშრომში ნაჩვენებია, რომ ადრენერგული აქტივაცია უპირატესად ეწინააღმდეგება ეპილეფსიური წრედის ჩამოყალიბებას (განხილულია კინდლინგის მოდელზე) და არა ეპილეფსიური ზღურბლის გაზრდას.

ღა თქმა უნდა, გასათვალისწინებელია ადრენალინის სისხლძარღვოვანი ეფექტიც, რომელიც საკმაოდ მკვეთრად ზრდის თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის ინტენსივობას (Yamauchi et.al., 1998; Berkovitz et. al., 1991). რაც, თავის მხრივ, უნდა ზრდიდეს ლიდოკაინის გამორეცხვის ინტენსივობას (Yamauchi et.al., 1998).

მიუხედავად იმისა, რომ ვაზოკონსტრიქტორმა გამოიღო დადებითი ეფექტი კრუნჩხვითი აქტივობის გამოვლენის თვალსაზრისით, კლინიკურ



პრაქტიკაში უმჯობესია გავითვალისწინოთ, რომ რისკ-ჯგუფის პაციენტებს გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით, ღვიძლის, თირკმლის პათოლოგიებით და ასევე ხანდაზმულ ასაკში აუცილებელია ვაზოკონსტრიქტორის მინიმალური დოზების გამოყენება.

არტიკანის მოხვედრისას თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის სისტემაში (დასაშვები თერაპიული დოზისა და მნიშვნელოვანი ზედდოზირების პირობებში) ტოქსიურობის რაიმენაირი ნევროლოგიური გამოვლინება არ აღინიშნება

## დასკვნები

1. ადგილობრივი ანესთეტიკების ინექცია ღრძილში იწვევს ადგილობრივი სისხლის მიმოქცევის ცვლილებებს.
  - 2%-იან ლიდოკაინს გააჩნია ვაზოდილატატორული მოქმედება და იგი პარადონტის ქსოვილებში იწვევს სისხლის ადგილობრივი ნაკადის 30-35% მატებას.
  - 2%-იანი ლიდოკაინის (ადრენალინთან ერთად 1:100000 განზავებით) ინექცია ღრძილში იწვევს ადგილობრივი სისხლის ნაკადის შემცირებას 65%-ით და ეს ეფექტი მაქსიმუმს აღწევს შეყვანიდან უკვე მე-5 წუთზე.
  - 4%-იანი არტიკანის (ადრენალინთან ერთად 1:100000 განზავებით) ინექცია ღრძილში იწვევს ადგილობრივი სისხლის ნაკადის შემცირებას 18%-ით და ეს ეფექტი ვლინდება ინექციიდან მხოლოდ 30-ე წთ-სთვის.
2. ლოკალური ანესთეტიკებით გამოწვეული ადგილობრივი სისხლის ნაკადის შემცირებული დონის აღდგენა მნიშვნელოვნადაა განპირობებული აზოტის ოქსიდით.
  - აზოტის ოქსიდის სინთაზას ინჰიბიციის შედეგად საგრძნობლად ფერხდება ადგილობრივი სისხლის ნაკადის შემცირებული დონის აღდგენა.
  - აზოტის ოქსიდის დონორის (L-არგინინი) გამოყენება უზრუნველყოფს აზოტის ოქსიდის სინთაზას არასელექციური ინჰიბიტორით (L-NAME) დარღვეული სისხლის მიმოქცევის რეგულაციის რაოდენობრივი და დროითი მაჩვენებლების აღდგენას.
3. საანესთეზიო ხსნარში ვაზოკონსტრიქტორის შემცველობა განაპირობებს ადგილობრივ ანესთეტიკათა ნეიროტოქსიური ეფექტის მოგვიანებით გამოვლენას, ხოლო მათი არარსებობის შემთხვევაში ეს ეფექტი მეტად

- არის გამოხატული, როგორც ელექტროენცეფაგრაფული, ისე ქცევითი მანიფესტაციის თვალსაზრისით.
4. არტიკაინის და ლიდოკაინის მოხვედრისას თავის ტვინის სისხლის მიმოქცევის სისტემაში მათი ეფექტი თავის ტვინის ელექტრულ აქტივობაზე არაერთგვაროვანია და დოზადამოკიდებული.
- 2%-იანი ლიდოკაინის (ადრენალინთან ერთად 1:100000) დასაშვები თერაპიული დოზა არ იწვევს ინექციამდე რეგისტრირებული თავის ტვინის ელექტრული აქტივობის ფონური მაჩვენებლების შეცვლას, თუმცა გაათმაგებული დოზა იწვევს მაღალამპლიტუდიანი სინქრონული რხევებით გამოხატულ კრუნჩხვით აქტივობას, რომელიც სწრაფად გადაიზრდება კლონურ-ტონური ხასიათის აქტივობაში შესაბამისი ქცევითი გამოვლინებით.
  - 4%-იანი არტიკაინის (ადრენალინთან ერთად 100000) დასაშვები დოზის ინექცია არ იწვევს ინექციამდე რეგისტრირებული თავის ტვინის ელექტრული აქტივობის ფონური მაჩვენებლების შეცვლას, გაათმაგებული დოზა იწვევს მხოლოდ ცალკეულ აბორტულ ეპილეფსიურ განმუხტვებს, რომლებიც მალევე ქრება. დოზის შემდგომი მატება კი იწვევს გამოხატულ კრუნჩხვით აქტივობას ტონურ-კლონური ქცევითი მანიფესტაციით, ძლიერი ტაქიკარდიით და სუნთქვის დათრგუნვით.

*დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულ შრომათა სია იხ. 36-ე გვერდზე*

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность работы**

По статистическим данным среди пациентов стоматологического амбулаторного приема не менее 30% страдают общесоматическими заболеваниями в компенсированной форме (Стош и др., 1998) Стоматологическое лечение таких пациентов может привести к развитию различных осложнений, как при проведении стоматологических манипуляций, так и в отдаленном периоде. Особенно это касается пациентов группы риска с пониженной активностью печеночных ферментов, с печеночной и почечной недостаточностью, у которых нарушен метаболизм фармакологических препаратов, а также пожилых пациентов. В таких случаях возрастает риск кумуляции местных анестетиков в крови и проявления их нейротоксического действия (Jakobs, 2003; Malamed F., 2003). Подобные явления могут иметь место и при инъекции местных анестетиков без проведения аспирационной пробы, при случайном быстром внутрисосудистом введении, что нередко случается в клинической практике. При повышенных дозах препарата в крови возрастает риск токсических неврологических эффектов.

Исходя из вышесказанного, проблема нейротоксических эффектов самых распространенных в современной стоматологии местных анестетиков - артикаина и лидокаина, вызванных их передозировкой и кумуляцией в крови является весьма актуальной. При этом следует учитывать и то обстоятельство, что частота применения этих анестетиков в каждодневной практике очень высока также, как и число стоматологических пациентов с общесоматическими заболеваниями.

Для изучения электроэнцефалографических, поведенческих и вегетативных изменений и их превенции в клинической практике при интоксикациях такого рода, в исследованиях на животных используются экспериментальные модели судорожной активности головного мозга, индуцированной введением вышеуказанных локальных анестетиков.

С учетом того, что в стоматологической практике большинство местных анестетиков, как правило, используются в комбинации адреналином, не менее актуальным является выяснение вопросов изменений интенсивности местного кровотока в пародонтальной ткани и роли оксида азота в механизме возникновения этих изменений.

### **Цель и задачи исследования**

Исходя из вышесказанного, основной целью данной работы явилось изучение локального (в пародонтальной ткани) и центрального (электрическая активность головного мозга) эффектов артикаина и лидокаина и их сравнительный анализ.

Для достижения этой цели сочли необходимым решение следующих конкретных задач:

- Изучение изменений местного кровотока в десне 2% лидокаина и 2% лидокаина с адреналином (1:100000).
- Изучение изменений местного кровотока в десне в результате инъекции 4% артикаина с адреналином (1:100000)
- Изучение роли оксида азота в механизме изменений местного кровотока, вызванных указанными локальными анестетиками.
- Изучение нейротоксического эффекта 2% лидокаина (с вазоконстриктором и без него) и 4% артикаина (с вазоконстриктором) при допустимой терапевтической дозе и передозировке в условиях системной инъекции.

### **Научная новизна работы**

В результате проведенных исследований установлено, что:

1. Инъекция местных анестетиков в десну сопровождается изменениями местной гемодинамики:

- 2% лидокаин имеет сосудорасширяющий эффект и его инъекция приводит к повышению местного кровотока на 30-35%.
- 2% лидокаин с адреналином (1:100000) имеет сосудосуживающий эффект, его инъекция приводит к уменьшению местного кровотока в среднем на 65% и этот эффект наступает уже на пятой минуте после введения препарата.
- 4% артикаин с адреналином (1:100000) имеет сосудосуживающий эффект. Его инъекция приводит к уменьшению местного кровотока в среднем на 18% и этот эффект наступает на тридцатой минуте после введения препарата.

2. Восстановление уровня местного кровотока в десне в значительной степени обусловлено наличием оксида азота:

- Неселективная ингибция активности синтазы оксида азота приводит к существенному ухудшению процесса восстановления сниженного уровня местного кровотока.
- Применение донора оксида азота - L-аргинина способствует восстановлению количественных и временных показателей местного кровотока, измененных ингибированием синтазы оксида азота (L-NAME)

3. Наличие вазоконстриктора в растворе местного анестетика обуславливает проявление нейротоксических эффектов в более поздние сроки тогда, как без него этот эффект значительно более выражен как с точки зрения электроэнцефалографической, так и поведенческой манифестации и он наступает в более ранние сроки.

4. При попадании артикаина и лидокаина в систему мозгового кровообращения их эффект на электрическую активность головного мозга носит неоднобразный и дозозависимый характер:

- Допустимая терапевтическая доза 2% лидокаина (с адреналином 1:100000) не вызывает изменений фоновых показателей зарегистрированных до инъекции, однако десятикратная доза приводит к появлению судорожной активности с высокоамплитудными синхронными колебаниями, которые быстро переходят в клоническо-тоническую активность с соответствующей поведенческой манифестацией.
- Допустимая терапевтическая доза 4% артикаина (с адреналином 1:100000) не вызывает изменений фоновых показателей зарегистрированных до инъекции, однако десятикратная доза приводит к появлению одиночных abortных эпилептических разрядов, которые вскоре исчезают.

### **Теоретическое и практическое значение полученных результатов**

Выявлены эффекты инъекций допустимых терапевтических доз артикаина и лидокаина в пародонтальных тканях на интенсивность местного кровотока. Выявлена роль оксида азота в этих процессах.

Сказанное является достаточным поводом для того, чтобы уделить особое внимание местному применению экзогенной NO-терапии при изменениях гемодинамики в пародонтальных тканях.

### **Апробация материалов диссертации**

Материалы диссертации докладывались, обсуждались и были представлены на расширенном заседании лаборатории регуляторных механизмов метаболического обеспечения функций головного мозга Института физиологии им. И.С. Бериташвили (Тбилиси, \_\_\_\_ июня 2006 года).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы.

Диссертация изложена на -----стр., набранных на компьютере, иллюстрирована 11-ю рисунками и 4-я таблицами.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Изучение изменений местного кровотока, вызванных местными анестетиками и роль оксида азота в этих механизмах.**

Острые опыты (30 крыс, весом 350-400г.) проводились под легким хлорал гидратным наркозом (0,4г./ кг.)

**В первой группе первой серии экспериментов** (12 животных) изучались фоновые показатели системного артериального давления и местного кровотока в правой и левой сторонах десны нижней челюсти, их изменения при инъекции 2% лидокаина (правая сторона), а также физиологического раствора в том же объеме (левая сторона).

Во второй группе этой же серии (6 животных) те же показатели изучались при инъекции 2% лидокаина с адреналином (1:100000) .

**Во второй серии** экспериментов (12 животных) в тех же экспериментальных условиях, вслед за фоновыми измерениями внутривенно вводили 30мг/кг L-NAME (N-нитро-L-аргинин-метил-эстер). Через 15 минут измеряли местный кровоток, а затем проводили инъекцию 2% лидокаина с адреналином (1:100000) и физиологического раствора. Далее, измеряли интенсивность местного кровотока с обеих сторон десны.

Во второй группе этой же серии, после введения L-NAME, интравенно вводили L-аргинин и только после этого повторяли вышеописанную процедуру.

**В третьей серии экспериментов** (6 животных) изучались фоновые показатели системного артериального давления и местного кровотока правой и левой десны нижней челюсти, их изменения при инъекции 4% артикаина с адреналином (1:100000) (правая сторона), а также физиологического раствора в том же объеме (левая сторона).

### **Изучение нейротоксических эффектов действия местных анестетиков при системной инъекции допустимой терапевтической дозы и значительной передозировке**

**В четвертой серии экспериментов** (6 животных) опыты проводились на крысах с хронически имплантированными электродами в новой коре, а также в правом и левом дорсальном гиппокампе. На пятый день после хирургического вмешательства животным на фоне регистрации электрической активности с указанных структур головного мозга интраперитонеально вводили 0.01-0.02 мл 2% лидокаина (4мг/кг), через 30-40 минут повторно вводили уже 0.2 мл препарата.

**В пятой серии экспериментов** (6 животных) в тех же условиях интраперитонеально вводили 0.01-0.02мл 2% лидокаина с адреналином(1:100000) (4мг/кг). Через 30-40 минут повторно вводили уже 0.2 мл препарата.

**В шестой серии экспериментов** (6 животных) в тех же условиях интраперитонеально вводили 0.03-0.04мл 4% артикаина с адреналином (1:100000) (7мг/кг). Через 30-40 минут повторно вводили уже 0.3 мл, а спустя 10-15 минут еще 0.3 мл препарата.

### **Технология проведения экспериментов**

Во всех острых опытах температура животных контролировалась ректально, она регулировалась на уровне 37 °С с помощью электрообогревательного одеяла. Системное артериальное давление измерялось бескровным методом с артерии хвоста. Динамика местного кровотока в тканях нижней челюсти измерялась методом клиренса водорода (Aukland, 1965)

С целью измерения местного кровотока во всех острых опытах после проведения общего наркоза животное укладывали на экспериментальный стол, голову фиксировали с помощью специальных держателей. Имобилизацию раскрытых челюстей производили с помощью стержня из нержавеющей стали, который фиксировали между челюстями. Фиксацию измерительного электрода для регистрации местного кровотока производили в вертикальном положении с минимальным повреждением ткани и без использования каких-либо дополнительных фиксаторов. Очень тонкие (15 мкм.) отводящие золотые провода не препятствовали движению электрода вместе с тканями, что уменьшало возможность возникновения артефактов, связанных с неожиданными движениями. Индифферентный электрод (пластинка из хлорированного серебра, диаметром 5мм. и толщиной 0,5 мм. ) фиксировалась в области шеи подкожно.

Системное артериальное давление мерили бескровным методом, дискретно, через каждые пять-шесть минут с помощью аппарата «Артерия», разработанного профессором Г.Абуладзе. Манжет малого размера помещали на хвосте животного, который перманентно подогревался до 37°С. Данные отсчитывались посредством осциллографа. Измеряли уровни систолического и диастолического давлений и затем высчитывали средние значения.

В четвертой, пятой и шестой сериях на электроэнцефалографе регистрировалась электрическая активность с вышеуказанных структур головного мозга

### **Фармакологические препараты и статистический анализ полученных данных**

В наших опытах использовались L – изомер N-нитро -L– аргинин метил эстера (L-NAME ) и L- аргинин, произведенные Research Biochemical's International (RBI; Natick, MA).

Статистическая обработка результатов исследований была проведена посредством специального программного пакета (ANOVA). Его реализация производилась с помощью компьютерной программы "EXCEL", а разница между взвешенными средними – t-критерием Стьюдента. Статистическая достоверность во всех случаях определялась при  $P < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Изменение местного кровотока десны, вызванное инъекцией местных анестетиков и роль оксида азота в этом механизме

По данным, полученным в первой группе первой серии опытов, инъекция 2% лидокаина (правая сторона) в первые 5-6 минут вызвала статистически достоверное повышение уровня кровотока по сравнению с фоновыми показателями ( $P < 0,05$ ). На 15-20 минуте местный кровоток восстановился до первоначального уровня. Инъекция физиологического раствора в том же объеме (левая сторона) не привела к каким-либо закономерным изменениям местного кровотока (рис.1А).

Во второй группе этой же серии инъекция проводилась 2% лидокаином с адреналином (1:100000). По полученным данным уровень местного кровотока резко уменьшился с первой-же минуты инъекции. Его минимальный уровень (на 5-ой минуте) составил приблизительно 35% от начального уровня. На 15 минуте уровень местного кровотока начал восстанавливаться и уже на 60-ой минуте достиг фонового значения. Инъекция физиологического раствора в том же объеме (левая сторона) не привела к каким-либо закономерным изменениям местного кровотока (рис.1В).

На протяжении экспериментов, в обеих группах достоверное изменение системного артериального давления не наблюдалось. Его величина в первой группе составляла 90мм. рт.ст., а во второй – 95мм.рт.ст.

Вторая серия опытов вновь проводилась на двух группах животных. В отличие от второй группы первой серии, в первой группе второй серии перед инъекцией 2% лидокаина с адреналином, внутривенно вводили 30 мг/кг неселективного ингибитора синтазы оксида азота нитро-L-аргинина метилэстера (L- NAME) и только после этого проводилась локальная инъекция анестетика. Во второй группе второй серии опытов после введения L- NAME также внутривенно вводили донор оксида азота L- аргинин (300мг/кг).

Результаты, полученные в этой серии свидетельствуют о том, что в первой группе внутривенное введение L- NAME не повлияло на динамику резкого уменьшения местного кровотока вследствие инъекции 2% лидокаина с адреналином, однако его минимальный уровень в данном случае достиг 17-18% от исходного значения, к тому же, процесс восстановления интенсивности местного кровообращения резко уменьшился и оттянулся во времени (рис.2А) - на 90 минуте этот показатель составил 55-56% от исходного значения. По данным результатов, полученных во второй группе, где после введения L- NAME вводили L-аргинин, местный кровоток уменьшился до 40% от исходного уровня и его восстановление произошло в такие-же сроки, как во второй группе первой серии (рис.2В). Можно утверждать, что полученные данные во вторых группах первой и второй серий опытов практически не различаются.

Измерение системного артериального давления показало, что в первой серии после введения L-NAME оно несколько повысилось (примерно на 10%), составило 105+/-11мм рт.ст.и не изменялось до окончания опыта. Во второй группе после введения L-аргинина прекратилось повышение системного артериального давления, вызванное



действием L- NAME и на протяжении всего опыта его уровень в среднем составлял 95-100мм рт.ст.

Результаты полученные в третьей серии свидетельствуют о том, что через 30 минут после введения 0.04 мл 4% артикаина с адреналином уровень местного кровотока в правой десне статистически достоверно уменьшился в среднем на 18% (фон – 79.4+/-6.2 мл/100г/мин; через 30 минут после инъекции – 65,3+/-5.5 мл/100г/мин;  $P < 0.05$ ).

Уровень системного артериального давления на протяжении всего опыта не менялся и оставался в среднем на уровне 92+/-8 мм рт. ст.

### **Эффекты артикаина и лидокаина на электрическую активность головного мозга при их системной инъекции**

Что касается изменений электрической активности в гиппокампе и новой коре после интраперитонеального введения 0.1-0,2 мл 2%-го раствора лидокаина (четвертая серия), по нашим данным, через 8-12 секунд после введения препарата на электроэнцефалограмме отмечается развитие сильной судорожной активности клонического типа. Примерно через 120 секунд возникшие судорожные реакции принимают тонический характер. Параллельно с электрографическими проявлениями имело место и клоническо-тоническая поведенческая манифестация, которая наблюдалась в течение 20-25 минут. В дальнейшем электрическая активность как в гиппокампе, так и новой коре практически приняла исходный (до введения лидокаина) характер. После интраперитонеального введения 0.01-0,02 мл раствора лидокаина с адреналином (1 : 100000) (пятая серия) через 30-40 секунд на электроэнцефалограмме отмечаются характерные для судорожной активности высокоамплитудные синхронные колебания, которые длятся в течение 20-25 минут. Однако в отличие от первой группы животных в данном случае клоническо-тоническая поведенческая манифестация не имела место.

Измерения электрической активности в новой коре и дорсальном гиппокампе, проведенные в шестой серии опытов показали следующее: интраперитонеальное введение 0,3-0,4мл 4% артикаина с адреналином (7 мг/кг) не привело к каким-либо заметным отклонениям в электрической активности новой коры и дорсального гиппокампа.. Спустя 30 минут животным ввели 10-кратную дозу. И в этом случае существенные изменения на электроэнцефалограмме не были отмечены, лишь через 4 минуты после введения этой дозы появились отдельные abortные эпилептические разряды. Через 15-20 минут указанная доза вновь была введена. Спустя 1 минуту после этого на электроэнцефалограмме появилась выраженная судорожная активность, которая через 10 минут переросла в генерализованные клоническо-тонические судорожные реакции с поведенческими манифестациями (которые длились в течение 15-20 минут). К этому же времени у животных развилась сильная тахикардия и существенно затруднилось дыхание. Примерно через 40-50 минут поведенческая манифестация судорожной активности постепенно исчезла и электрическая активность исследуемых структур головного мозга пришла в норму.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как свидетельствуют полученные результаты, местный анестетик - 2% лидокаин с адреналином (1:100000) приводит к уменьшению местного кровотока в зоне инъекции десны, что в большей степени надо приписать к эффекту адреналина так как инъекция чистого лидокаина привела к усилению интенсивности местного кровообращения.

В свое время была выдвинута гипотеза, которая гласила, что при инъекции местных анестетиков под высоким давлением развивается гидростатическое давление, которое способно механически частично сузить просвет артерий (Kim et al., 1983). Если учесть, что согласно закону Пуазеля в кровеносных сосудах объемная скорость крови связана с диаметром просвета сосуда в четвертой степени, можно допустить правоту данной гипотезы, однако результаты инъекции физиологического раствора в том же объеме и с той же скоростью являются веским доказательством опровержения данной гипотезы. В этом случае правильнее считать, что к суживанию сосудов приводит действие самого адреналина. При введении раствора местного анестетика в десневую ткань адреналин действует на адренергические рецепторы гладкомышечных волокон артериол и вызывает их констрикцию. Как известно, стимуляция альфа-адренергических рецепторов приводит к вазоконстрикции, а стимуляция бета рецепторов - к вазодилатации.

Согласно нашим данным, дилатация, сокращенного под действием адреналина просвета кровеносного сосуда и, соответственно, восстановление уровня местного кровотока должно быть связано с действием оксида азота.

Как известно, в биологических системах оксид азота имеет множество регуляторных функций, Например, изменения напряжения сдвига и кровеносных сосудах, а также локальные медиаторы (такие, как ацетилхолин или брадикинин) способствуют выделению оксида азота из эндотелиальных клеток. Из-за низкого молекулярного веса и липофильности оксид азота, легко диффундирует в ткани и активирует гуанилатциклазу. Соответственно, повышается уровень циклического гуанозин монофосфата, который в свою очередь приводит к фосфорилированию белков, что и ассоциируется с релаксацией гладкой мускулатуры, соответственно - с повышением уровня местного кровотока.

Полученные нами данные свидетельствуют, что регуляция местного кровотока в десне обусловлена оксидом азота. N-нитро-L-аргинин метилэстер является неселективным ингибитором синтазы оксида азота, но известно, что он преимущественно ингибирует синтазу эндотелиального оксида азота. Как показывают наши исследования, процесс восстановления уровня уменьшенного местного кровотока оказался зависимым от наличия возможности синтеза оксида азота - неселективная ингибция активности синтазы оксида азота привела к резкому замедлению процесса восстановления уровня кровотока. Однако, введение L-аргинина

обеспечило восстановление существующих временных и количественных показателей. Данные, приведенные на рис.3 являются явным доказательством того, что ингибция синтазы оксида азота привела к затруднению восстановления уровня местного кровотока. Вместе с тем, данные, полученные в условиях нормы и введения L-аргинина практически не отличаются, однако на фоне введения L-NAME кривая, отображающая изменения местного кровотока существенно опущена вниз и в заданный промежуток времени (90 минут) восстановление местного кровотока не происходит.

Все это является достаточным поводом для того, чтобы уделить особое внимание местному применению экзогенной NO-терапии при изменениях гемодинамики в пародонтальных тканях. Однако, если сопоставить данные, полученные при применении лидокаина с адреналином и артикаина с адреналином, можно заключить, что артикаин по сравнению с лидокаином (при их использовании в комбинации с вазоконстриктором) оказывает на местный кровоток пародонтальной ткани менее выраженное и существенно замедленное во времени влияние.

Известно, что в зависимости от применяемой дозы локального анестетика возможно развитие побочных эффектов – нарушение сознания, дыхания (вплоть до его остановки), мышечный тремор, непроизвольное подергивание мышц, вплоть до перехода в генерализованные судороги, тошнота, рвота. При прочих равных условиях, чем выше растворимость местного анестетика в жирах, тем легче проникает он через тканевые мембраны, создавая более высокую концентрацию на окончаниях нервных волокон и действует активнее. Но при этом препарат лучше всасывается в кровь через стенку капилляра, что увеличивает его токсичность (Kalichman MW, Finucane BT., 1993)

У пациентов риск-группы с пониженной активностью печеночных ферментов, с печеночной и почечной недостаточностью, у которых нарушен метаболизм фармакологических препаратов, а также у пожилых пациентов возрастает риск кумуляции местных анестетиков в крови и вероятность проявления их нейротоксического действия (W.Jakobs, 2003; Malamed S.F. 2003). Подобные явления могут иметь место и при инъекции местных анестетиков без аспирационной пробы, при случайном внутрисосудистом введении, что нередко случается в клинической практике. При повышенных дозах препарата в крови возрастает риск токсических неврологических эффектов.

Согласно данным, полученным при изучении электрической активности головного мозга после интраперитонеального введения местных анестетиков, в случае введения лидокаина с вазоконстрикторным агентом (адреналином), как поведенческие, так и электрографические проявления судорожной активности, существенно снижены по сравнению с эффектом введения чистого лидокаина. Отмеченный результат возможно связан, с одной стороны, с адренергической синаптической активацией (Giorgi et al., 2004), Данное исследование показывает, что адренергическая активация противодействует возникновению эпилептической цепи, а не повышению эпилептического порога. Хотя не исключен и сосудистый эффект адреналина, который, как известно, достаточно резко повышает интенсивность мозгового кровообращения (Yamauchi et al., 1998; Berkovitz et al., 1991). Это, в свою очередь, должно повысить интенсивность вымывания лидокаина из сосудистой системы головного мозга, а не способствовать его накоплению (Yamauchi et al., 1998).

Хотя добавление вазоконстриктора и дало положительный эффект, с точки зрения развития судорожной активности головного мозга, однако в клинической практике следует учесть, что у пациентов с повышенным риском, связанным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, печени, почек, людей пожилого возраста необходимо применять минимальные дозы вазоконстриктора (Dudkiewich et al., 1998; Andren, 1993).

При попадании артикаина в систему мозгового кровообращения (в физиологических и даже несколько превышенных дозах) каких-либо неврологических проявлений его токсичности не наблюдается.

## **ВЫВОДЫ**

1. Инъекция местных анестетиков в десну сопровождается изменениями местной гемодинамики:

- 2% лидокаин имеет сосудорасширяющий эффект и его инъекция приводит к повышению местного кровотока на 30-35%.
- 2% лидокаин с адреналином (1:100000) имеет сосудосуживающий эффект, его инъекция приводит к уменьшению местного кровотока в среднем на 65% и этот эффект наступает на пятой минуте после введения препарата.
- 4% артикаин с адреналином (1:100000) имеет сосудосуживающий эффект, его инъекция приводит к уменьшению местного кровотока в среднем на 18% и этот эффект наступает на тридцатой минуте после введения препарата.

2. Восстановление пониженного уровня местного кровотока в десне в значительной степени обусловлено наличием оксида азота.

- Неселективная ингибиция активности синтазы оксида азота приводит к резкому замедлению процесса восстановления уровня кровотока.
- Применение донора оксида азота - L-аргинина способствует восстановлению количественных и временных показателей местного кровотока, измененных ингибированием синтазы оксида азота (L-NAME)

3. Наличием вазоконстриктора в растворе местного анестетика обусловлено позднее проявление нейротоксических эффектов, тогда как без него этот эффект значительно более выражен, как с точки зрения электроэнцефалографической, так и поведенческой манифестации и он наступает в более ранние сроки.

4. При попадании артикаина и лидокаина в систему мозгового кровообращения их эффект на электрическую активность головного мозга носит неоднообразный и дозозависимый характер.

- Допустимая терапевтическая доза 2% лидокаина (с адреналином 1:100000) не вызывает изменений фоновых показателей, зарегистрированных до инъекции, однако десятикратная доза приводит к появлению судорожной активности с высокоамплитудными синхронными колебаниями, которые быстро переходят в клоническо-тоническую активность с соответственной поведенческой манифестацией.
- Допустимая терапевтическая доза 4% артикаина (с адреналином 1:100000) не вызывает изменений фоновых показателей, зарегистрированных до инъекции, однако десятикратная доза приводит к появлению одиночных абортных эпилептических разрядов, которые вскоре исчезают.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Рекомендации по проведению местной анестезии среди пациентов группы риска амбулаторного стоматологического приема. Georgian Medical News, 2004, 1 (106) 51-58 (ბ. ჭიკაშვილის თანაავტორობით)
2. ადგილობრივი ანესთეტიკების არტიკაინის და ლიდოკაინის მოქმედების მექანიზმების შედარებითი ანალიზი. საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე, ბიოლოგიის სერია, 2005, 6, ტომი 31. 935-942 (ბ. საყვარელიძის და ზ. საყვარელიძის თანაავტორობით)
3. აზოტის ოქსიდის როლი ღრძილში ლოკალური ანესთეზიით გამოწვეული ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილებებში. საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე, ბიოლოგიის სერია, 2006, 3, ტომი 32. 677-687 (ბ. საყვარელიძის და მ. ნეზიერიძის თანაავტორობით)
4. Эффект лидокаина и лидокаина с адреналином на развитие судорожной активности головного мозга . Georgian Medical News, 2006, 5(134) , 132-134 (ზ. ნანობაშვილის, გ. აზიკურის და გ. ბექაიას თანაავტორობით)