

## ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА НОЦИЦЕПТИВНЫЕ РЕАКЦИИ КРЫС.

*Н.В. Насибянец<sup>1</sup>, О.Г. Тиханович<sup>2</sup>, Т.М. Юрага<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Беларусь.

<sup>2</sup>НИИ Физиологии НАН РБ

<sup>3</sup>ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г.Минск, Беларусь.

**Актуальность исследования:** Безболезненность всех диагностических и лечебных манипуляций является важнейшим условием эффективного лечения стоматологических заболеваний. Однако, к сожалению, до сих пор у многих пациентов визит к стоматологу ассоциируется в первую очередь с болью. Болезненность стоматологических манипуляций может приводить к так называемому «ятрогенному» стрессу – состоянию, вызванному действием медицинских факторов [6-16].

Выраженность болевого симптома обеспечивают анатомо-физиологические особенности челюстно-лицевой области: большая концентрация рецепторов на единицу поверхности твердых тканей зуба и пульпы, широкая иррадиация болевого раздражителя по подкорковым структурам. Болевые ощущения во время стоматологических процедур доставляют беспокойство как пациенту, так и врачу, не позволяя выполнить полный объем вмешательства, снижая качество выполняемой работы, способствуя формированию у пациента негативного отношения к посещению стоматологического кабинета и развитию дентофобии. Кроме того, сама атмосфера стоматологического кабинета, даже в условиях эмоционально-нейтральной ситуации, способствует появлению у пациентов заметных негативных вегетативных реакций. Психоэмоциональное напряжение приводит к изменению силы, ритма и частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхания (ЧД), уровня артериального давления (АД) [10]. При эмоциональном напряжении повышаются также кожно-гальванический рефлекс, потоотделение, уровень сахара и гистамина в крови, меняется обмен веществ, электрокожное сопротивление, отмечаются сухость во рту, диарея, изменяется картина крови [11]. Наличие выраженного психоэмоционального напряжения у стоматологических больных находит свое отражение в изменениях функции симпато-адреналовой и гипофизарно-надпочечниковой систем и в характерных изменениях физиологических функций организма, которые регулируют эти системы. Эти изменения повышают степень риска, особенно у пациентов с хроническими заболеваниями и могут привести к ряду ранних и поздних осложнений при проведении анестезии [14, 16].

Боль служит наиболее частым, а иногда единственным симптомом большинства нозологических форм в стоматологии. Не вызывает сомнений и факт чрезвычайной болезненности самих стоматологических манипуляций. В болевой реакции условно выделяют четыре компонента: психоэмоциональный, сенсорный, вегетативный и двигательный [12].

В соответствии с данным пониманием болевой реакции адекватным является обезболивание, корригирующее имеющиеся исходные изменения в данных компонентах (развивающиеся при различных патологических процессах в организме) и блокирующее нежелательные изменения при проведении вмешательства. В применении к амбулаторной практике это означает, что адекватным является обезболивание, позволяющее провести вмешательство в условиях эмоционального спокойствия пациента, безболезненно и без осложнений, т.е. комфортно для пациента и врача. В настоящий момент практически всем данным условиям соответствует так называемое комбинированное обезболивание [6].

Комбинированное обезболивание позволяет, применяя различные препараты, селективно воздействовать на следующие компоненты болевой реакции пациента: эмоциональный (чувство страха, тревожности перед вмешательством); сенсорный,

корректирующийся и частично блокирующийся применением анальгетических препаратов (как правило, ненаркотического действия), особенно если у пациента имеется исходное состояние гипералгезии; вегетативный (реакции на боль, опосредованные вегетативной нервной системой), блокирующийся препаратами холинолитической группы или препаратами спазмолитического действия в зависимости от того, тонус какого из отделов вегетативной нервной системы у данного пациента преобладает исходно, применение данных препаратов стабилизирует гемодинамику и дыхание, блокирует нежелательные вазовагальные реакции; двигательный, представляющий собой двигательную реакцию мышц в ответ на болевой стимул; при надежной блокаде сенсорного и коррекции психоэмоционального компонентов, при стабилизированной гемодинамике и дыхании двигательных реакций, как правило, не возникает. Местная анестезия с использованием современных препаратов в большинстве случаев надежно блокирует компоненты болевой реакции в нужной врачу анатомической области.

Для пролонгации эффективности во время обезболивания к местным анестетикам добавляют другие препараты (например, дексаметазон, фентанил, морфин и др.). Добавление дополнительных агентов (адреналин, опиоиды или клонидин) способствует снижению эффективной дозы местных анестетиков и улучшает качество анальгезии [12].

В последнее время с внедрением в Республике Беларусь современных анестетиков и карпульной технологии ситуация кардинально меняется. Однако одновременно повышаются и требования пациентов к качеству анестезиологического обеспечения. Если ранее боль являлась неременным атрибутом стоматологических манипуляций и воспринималась как неизбежность, то в настоящее время для большинства пациентов приемлемо лишь полностью безболезненное стоматологическое вмешательство.

Современные пациенты уже не готовы испытывать какие-либо неприятные ощущения во время визита к стоматологу. Адекватное обезболивание стоматологических манипуляций является важной составляющей комплексного врачебного воздействия на организм больного, направленный не только на устранение болевых ощущений, но и на предупреждение осложнений общего порядка, которые наблюдаются в стоматологической практике у 0,5-1,2% больных [6, 11-13]. Одним из требований к местноанестезирующим препаратам является клиническая эффективность и соотношение между эффективностью и токсичностью. Основной целью сочетанного применения лекарственных средств (комбинаций) является усиление и расширение спектра лечебного действия и снижения побочных эффектов. Актуальность таких работ определяется потребностью практического здравоохранения [6-16]. В рамках ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки - медицине» по заданию 3.11. (2016-2018гг) «Разработать новые методики местного обезболивания у стоматологических пациентов», нами исследована острая болевая чувствительность экспериментальных животных (крысы) и потенциального анальгезирующего эффекта новых комбинаций фармакологических препаратов с лигандами адрено-, гистаминовых и допаминовых рецепторов.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** апробировать методы местной анестезии челюстно-лицевой области у крыс с применением комбинаций анестетиков с лигандами адренорецепторов, гистаминовых рецепторов, допаминовых рецепторов; в модели аллергии определить условия безопасного применения комбинации анальгетических, седативных и антигистаминных препаратов для местной анестезии челюстно-лицевой области у крыс.

**ЗАДАЧИ:** определить латентные периоды ноцицептивной чувствительности в тесте «hot plate» – «горячая пластина» при введении разных комбинаций фармакологических препаратов; изучить нейронную активность в главном тройничном сенсорном ядре продолговатого мозга, изменения сердечного и дыхательного ритмов после местной анестезии десны верхней челюсти комбинациями препаратов в модели аллергии у крыс.

**Материалы и методы:** Программа экспериментальных исследований выполнена: в соответствии с Хельсинской Декларацией обращения с животными, международными этическими и научными стандартами качества планирования и проведения исследований на животных и ТКП 125-2008 \*(02040) [2,3]. (ГОСТ Р 53434-2009, ГОСТ Р 52249-2009) [1,-5]. Эксперименты выполнены на 55 аутбредных белых крысах самцах линии Вистар массой 280-300грамм. Комбинации растворов исследуемых веществ в объеме 0,2 мл вводили медленно с помощью инъекционной иглы диаметром 0,3 мм в мягкие ткани десны горизонтально под углом 30° к альвеолярному отростку. Скос иглы обращен к кости. Зона введения: верхушка переходной складки над апексом зуба, который необходимо обезболить. Громецин (глицин, аминокислотная кислота, таблетки сублингвальные, 100мг, Код АТХ: N07XX, РУП «Белмедпрепараты») вводили внутрижелудочно при помощи тонкого металлического атравматического зонда.

Для оценки поведенческих защитных реакций крыс в условиях применения комбинаций анестетиков с лигандами адренорецепторов, гистаминовых рецепторов, допаминовых рецепторов регистрировали латентные периоды ноцицептивных рефлексов (тест «горячая» пластина) [3]. Латентный период измеряли в секундах с помощью анальгезиметра («Hot plate», Stoelting, США). «Горячая пластина» является классическим тестом для изучения болевой чувствительности грызунов и анальгезирующего эффекта различных фармакологических препаратов. Тест оценивает пороговую чувствительность к острой боли.

В данном тесте учитывается латентное время с момента помещения животного на горячую поверхность до первого облизывания передних и затем задних лап, а также латентное время первого подпрыгивания. Данная методика позволяет определять следующие показатели: анальгетическая активность тестируемого объекта, пиковое время анальгезии, длительность анальгезии.

Перед проведением в течение 10 минут тест-система включается и нагревается в комнате для проведения исследования. Термостат анальгезиметра устанавливают на температуру 50°С.

Экспериментальные животные (крысы) были распределены на группы в зависимости от получения лекарственных комбинаций фармакологических препаратов (таблица 1).

Таблица 1. Группы экспериментальных животных

№ п/п	Название эксперимента и схема его проведения	Вид, количество животных	Сроки наблюдения
1	I группа (лидокаин)		
1.1.	Введение в дозе 0,15 мл в мягкие ткани десны	Крысы, n=7	15, 30, 60, 90 мин
2	II группа (лидокаин + димедрол)		
2.1.	Введение в дозе 0,15 мл лидокаина +0,04 мл димедрола (в/д)	Крысы, n=7	15, 30, 60, 90 мин
3	III группа (лидокаин + допамин)		
3.1.	Введение в дозе 0,17 мл лидокаина + 0,012 мл допамина (в/д)	Крысы, n=7	15, 30, 60, 90 мин
4	IV группа (лидокаин + громецин)		
4.1	Введение в дозе 5 мг громецина (в/ж) + 0,12 мл лидокаина (в/д)	Крысы, n=7	15, 30, 60, 90 мин
5	V группа (интактные)		
5.1		Крысы, n=7	15, 30, 60, 90 мин

Электрофизиологические показатели.

Исследование проведено на стереотаксически фиксированных наркотизированных внутрибрюшинно (30 мг/кг нембутала и 500 мг/кг уретана) белых крысах самца линии Вистар массой 250-350 г (n=15). Черепные ориентиры лямбда и брегма устанавливали на одной горизонтали. Координаты главного сенсорного ядра тройничного нерва (ГТС) рассчитывали по данным стереотаксического атласа [18].

В проекции *nucl. Sensorius principalis n. trigemini* (Pr 5 на уровне Lambda, lat-3 mm, h-7,5-8,5 mm) в черепе при помощи микродрели сверлили отверстие диаметром 2 мм. После оценки функционального состояния животного и глубины наркоза для регистрации нейронной активности в ГТС через трепанационное отверстие с помощью микроманипулятора погружали в ткань мозга изолированный стеклом вольфрамовый микроэлектрод (диаметр кончика 3–5 мкм, длина неизолированной части кончика 20 мкм, сопротивление электрода R = 1-2 МОм).

Тестирование клеток в главном сенсорном ядре тройничного нерва проводили путем прикосновения стеклянной палочкой к вибриссам или шерсти верхней губы животного. Регистрацию нейронной активности осуществляли только от тех клеток, которые реагировали на тест повышением или понижением частоты электрических разрядов, что свидетельствовало о принадлежности этих нейронов к системе тройничного нерва. В ГТС располагаются проекции первичных афферентных волокон от чувствительных рецепторов полости рта. Введение раствора местного анестетика блокирует возбудимость периферического рецепторного аппарата нервной системы и распространение возбуждения по тонким немиелинизированным волокнам С-типа, проводящим болевую чувствительность.

Комбинации растворов исследуемых веществ в объеме 0,2 мл вводили медленно (30 с) с помощью инъекционной иглы диаметром 0,3 мм в мягкие ткани десны горизонтально под углом 30° к альвеолярному отростку через 2,5 часа после внутривенной (*v.femoralis*) инъекции ЛПС *E. Coli* в дозе 1 мкг/кг/мл (моделирование аллергии) [17]. Для точного дозирования объема вводимых веществ использовали карпульный шприц. Раствор громецина в дозе 5 мг/мл вводили внутривенно при помощи тонкого металлического атрауматического зонда. Регистрацию электрофизиологических показателей осуществляли в течение 30 мин после инъекции исследуемых веществ.

Запись электрокардиограммы (ЭКГ) осуществляли во II стандартном отведении с помощью наложенных на лапы животного пластинчатых нетравмирующих электродов из нержавеющей стали. Инфракрасный датчик для оценки экскурсий грудной клетки размещали в проекции грудины. Сигналы от датчика дыхания, ЭКГ, нейронная активность, а также отметки электростимуляции вводили в компьютер автоматизированного аппаратно-программного комплекса через 12-разрядный аналогово-цифровой преобразователь. Частоту сердечных сокращений (ЧСС) оценивали путем автоматизированного программного подсчета интервалов между зубцами R-R ЭКГ.

Сигнал об экскурсии грудной клетки подвергали обработке для оценки частоты дыхания. Ректальную температуру измеряли электронным термометром. Оценка результатов проведена в соответствии с полученными данными экспериментальных исследований по изменению показателей ЧСС, ЧД и частоты разрядов нейронов ГТС после обработки методами математической статистики с использованием непараметрического критерия Фридмана при уровне достоверности  $p < 0,05$  («STATISTIKA 6.0»).

Результаты исследований.

На данном этапе в экспериментах на крысах-самцах линии Вистар в тесте «горячая пластина» проведена оценка аналгетического действия анестетика лидокаина и его комбинаций с лигандами адренорецепторов, гистаминовых и допаминовых рецепторов до и через 15, 30, 60, 90 мин после локальной инъекции.

Таблица 2 – Латентный период ноцицептивной реакции у крыс

Препараты, дозы, время	Кол-во крыс (n)	Латентный период ноцицептивной реакции ЛПНР (сек)
<b>Контроль</b>		
0 минут	7	7,00±2,41
15 минут	7	4,36±1,96
30 минут	7	7,01±1,98
60 минут	7	5,70±2,23
90 минут	7	5,16±1,60
до введения	7	6,85±3,10
15 минут	7	7,77±2,06**
30 минут	7	10,53±2,94*
60 минут	7	10,30±1,97**
90 минут	7	10,68±2,85**
до введения	7	8,16±1,95
15 минут	7	8,18±1,39**
30 минут	7	6,89±2,00
60 минут	7	6,70±1,57
90 минут	7	5,48±1,90
до введения	7	7,23±2,70
15 минут	7	8,08±1,86**
30 минут	7	7,78±2,64
60 минут	7	6,87±2,03
90 минут	7	6,38±1,14
до введения	7	5,00±1,83
15 минут	7	10,30±5,30*
30 минут	7	8,32±3,50
60 минут	7	6,62±2,60
90 минут	7	6,70±2,30

Эксперименты на белых крысах - самцах показали, что: комбинация «лидокаин + димедрол» вызывает эффект, близкий к эффекту чистого лидокаина, но более выраженный; комбинация «лидокаин + громецин» характеризуется быстропроходящим анальгетическим эффектом; комбинация «лидокаин + допамин» вызывает эффект подавления сенсорной чувствительности, аналогичный эффекту чистого лидокаина, но более продолжительный по сравнению к другим смесям.

Анализ экспериментальных данных позволил заключить, что после однократного введения в мягкие ткани десны лидокаина и комбинаций препаратов лидокаина с димедролом, громецином и допамином у крыс-самцов отмечен гипоалгезический эффект, на что указывает достоверное увеличение латентного периода ноцицептивной реакции.

При определении условий безопасного применения комбинации анальгетических, седативных и антигистаминных препаратов для местной анестезии челюстно-лицевой области у крыс была изучена электрическая активность нейронов главного сенсорного ядра тройничного нерва продолговатого мозга, получающих проекции нервных волокон от рецепторов полости рта, изменения сердечного и дыхательного ритмов до и после процедуры введения комбинаций анестетика с дополнительными агентами в мягкие ткани десны верхней челюсти на фоне предварительного моделирования аллергии.

В ходе выполнения исследований были зафиксированы электрофизиологические показатели, значения которых отражены в таблицах 3 – 5.

Таблица 3 – Средние величины ( $X \pm Sx$ ) частоты разряда нейронов главного сенсорного ядра тройничного нерва (импульс в секунду)

Группа наблюдения	До инъекции	После инъекции
лидокаин (n=5)	11,7±2,9	6,6±3,8*
лидокаин + димедрол (n=5)	16,2±2,5	3,9±2,1*
лидокаин + допамин (n=5)	15,3±4,1	13,9±0,7
лидокаин + громецин (n=5)	8,4±1,72	9,2±1,2

\* – достоверно при  $p < 0,05$  по сравнению с контролем;

Таблица 4 – Средние величины ( $X \pm Sx$ ) частоты сердечных сокращений (кол-во в секунду)

Группа наблюдения	До инъекции	После инъекции
лидокаин (n=5)	5,9±1,27	5,4±1,51
лидокаин + димедрол (n=5)	5,6±1,23	4,9±1,12*
лидокаин + допамин (n=5)	6,1±1,37	5,8±1,24
лидокаин + громецин (n=5)	6,2±1,19	6,1±1,32

\* – достоверно при  $p < 0,05$  по сравнению с контролем;

Таблица 5 – Средние величины ( $X \pm Sx$ ) частоты дыхания (кол-во в секунду)

Группа наблюдения	До инъекции	После инъекции
лидокаин (n=5)	1,32±0,13	1,09±0,17*
лидокаин + димедрол (n=5)	1,27±0,15	1,13±0,14*
лидокаин + допамин (n=5)	1,25±0,19	1,22±0,23
лидокаин + громецин (n=5)	1,18±0,15	1,19±0,22

\* – достоверно при  $p < 0,05$  по сравнению с контролем;

В результате анализа данных, полученных в электрофизиологических экспериментах на лабораторных животных было установлено, что сдвиги электрической активности нейронов главного сенсорного ядра тройничного нерва зависят от компонентов анестезирующей смеси. Максимальный эффект подавления ноцицептивной чувствительности вызывает комбинация лидокаина с димедролом. Достоверных изменений в работе кардио-респираторной системы при применении комбинаций «лидокаин+громецин» и «лидокаин+допамин» не зафиксировано.

### Литература

1. ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики».
2. ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств».
3. *In vivo* модели для изучения анальгетической активности / Бондаренко Д.А. [и др.] // Биомедицина. – 2011. – № 2. – С. 84–94.
4. Хельсинская Декларация «Всемирной Медицинской Ассоциации» «Этические принципы медицинских исследований с учетом человека в качестве испытуемого»: принята июнь 1964г. Генеральной ассамблеей Всемир. ассоц. врач.; пересмотр. 52 Генеральной ассамблеей Всемир. ассоц. врач. Эдинбург, окт. 2000г. – Эдинбург, 2000. – с.50.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. / Под ред. Р.У. Хабриева. – 2-изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.
6. А.С. Артюшкевич, Насибянец Н.В., Перспективы разработки новых анестетиков в стоматологии, материалы 5 съезда стоматологов 2004г. С.231-232.
7. Насибянец Н.В. Изучение местноанестезирующей активности комбинации «лидокаин + димедрол» при моделировании истинной аллергии в эксперименте. //Новости медико-биологических наук Т. 12, № 3. 2015г С. 45-46 Сборник материалов международной научной конференции «Нейрофизиология боли в эксперименте и клинике».

8. Насибянец Н.В., Юрага Т.М., Устимчук А.М. «Программа доклинических исследований нейромедиаторов»/Сборник научных статей международной научно-технической конференции Медэлектроника -2015, Минск, Беларусь, 4-5 декабря 2015г, с 79-82./
9. Насибянец Н.В. «Динамика показателей катехоламинов при моделировании инфльтрационной анестезии в эксперименте», Крымский терапевтический журнал №3 (30), 2016г. С 43-47
10. Гажва, С.И. Методы обезболивания в стоматологии при сердечно-сосудистых заболеваниях: монография / С.И. Гажва, В.В. Пичугин, В.В. Соколов // Н.Новгород: Издательство НГМА. – 2008. – 124 с.
11. Зорян, Е.В. Ошибки и осложнения при проведении местной анестезии в стоматологии (Проблемы и решения). Ч. I. Практическое руководство для врачей-стоматологов / Е.В. Зорян, С.А. Рабинович, Е.Г. Матвеева // М.: МГМСУ. – 2007. – 92 с.
12. Рабинович, С.А. Проблема боли и обезболивания в стоматологии. Современное состояние стоматологической анестезиологии и перспективы ее развития/ С.А. Рабинович, О.Н. Московец // Боль. – 2009. – № 3 (24). – С. 12–17.
13. Рабинович, С.А. Современные технологии местного обезболивания в стоматологии / С.А. Рабинович // М.: ВУНМЦ МЗ РФ. – 2000. – 144 с.
14. Столяренко, П.Ю. Клинические особенности современных местных анестетиков / П.Ю. Столяренко // Стоматолог-практик. – 2009. – №3. – С. 56–58.
15. Стягайло, С.В. Проблема недостаточной эффективности местного обезболивания в клинике терапевтической стоматологии / С.В. Стягайло // Стоматология. – 2006. – № 6. – С. 6–10.
16. Фазылова, Ю.В. Современные аспекты анестезиологии ЧЕССКОГО пособия в клинике терапевтической стоматологии / Ю.В. Фазылова, Г.Р. Рувинская, Ю.Н. Шарафутдинова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – С. 1–6.
17. Paxinos, Y. The Rat Brain In Stereotaxic Coordinates / Y. Paxinos, C. Watson. – San Diego : Academic Press, 1998. – 256 p.

## **ПРИМЕНЕНИЕ МАГНИТОФОТОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНЕЙ ПЕРИОДОНТА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

*С.П. Рубникович, А.И. Майзет*

*Белорусская медицинская академия последипломного образования,  
П. Бровка 3, к.3, каф. ортопедической стоматологии и ортодонтии с курсом детской  
стоматологии, 220113, г. Минск, Республика Беларусь*

С целью исследования сочетанного влияния низкоинтенсивного магнитного поля в сочетании с поляризованным светом на звенья микроциркуляторного русла в тканях периодонта при проведении ортопедического лечения несъемными конструкциями зубных протезов у пациентов с частичной вторичной адентией и болезнями периодонта был проведен эксперимент на лабораторных животных. Проведена сравнительная оценка ближайших и отдаленных результатов лечения периодонтита у животных с применением магнитофототерапии. Динамический анализ морфологических изменений в тканях патологически измененного периодонта в трех группах животных показал, что, по сравнению с остальными животными, у крыс в экспериментальной группе под влиянием магнитофототерапии в эксперименте происходит более быстрая регенерация, а также полная эпителизация десневого кармана.

### **Введение**

Распространенность болезней периодонта, по данным эпидемиологического исследования населения Республики Беларусь, остаётся высокой и составляет  $92,5 \pm 1,27\%$  (в 1996 году – 100 %). Эффективность комплексного лечения пациентов с болезнями периодонта зависит от включения дополнительных лечебно-профилактических мероприятий [1 – 3].

Применение физических факторов лечебного воздействия при комплексном лечении заболеваний воспалительного генеза является необходимой составной частью комплексного лечения. Комбинированным, либо сочетанным физиотерапевтическое лечение болезней периодонта обладает целым рядом преимуществ: потенцированное действие нескольких факторов обладает более выраженным лечебным эффектом; снижение