

*Максимович Е. В., Походенько-Чудакова И. О., Кураленя С. Ф.*

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТКАНИ ПЕЧЕНИ  
ПРИ ЧАСТОМ ПОВТОРНОМ ВВЕДЕНИИ 4% РАСТВОРА АРТИКАИНА  
ГИДРОХЛОРИДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

*Белорусский государственный медицинский университет,  
Минск, Республика Беларусь*

*Рассмотрены морфологические изменения ткани печени лабораторных животных, возникающие при частых повторных введениях местного анестетика 4% раствора артикаина гидрохлорида с адреналином 1:200000 при поднижнечелюстном и внутрибрюшинном способах введения.*

*Ключевые слова: морфометрия, печень, 4 % раствор артикаина гидрохлорида.*

*Maksimovich E. V., Pohodenko-Chudakova I. O., Kuralenya S. F.*

**MORPHOMETRIC CHARACTERISTIC OF LIVER TISSUE AT  
FREQUENT REPEATED INJECTIONS OF 4% SOLUTION OF ARTICAIN  
HYDROCHLORIDE IN THE EXPERIMENTAL TRIALS**

*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

*The morphological changes in the laboratory animals liver tissue that occur after frequent repeated injections of local anesthetic 4% solution of articaine hydrochloride with adrenaline 1:200000 with submandibular and intraperitoneal administration.*

*Keywords: morphometry, liver, 4 % solution of articaine hydrochloride.*

**Введение.** Местные анестетики группы амидов метаболизируются в печени с образованием биоактивных гепатотоксичных веществ. При их частых повторных введениях стоматологическим пациентам на амбулаторном приеме возможны токсические изменения в печени. Пациенты, имеющие сопутствующую патологию печени, являются группой риска развития токсических реакций на местные анестетики группы амидов. Частота встречаемости пациентов с патологией желчевыводящих путей составляет  $14,1 \pm 1,68$ , с гепатитами различного генеза –  $11,5 \pm 1,54$ , лиц, перенесших тяжелые отравления, токсикоинфекции –  $9,1 \pm 1,39$ , перенесших химиотерапию по поводу онкологических заболеваний –  $4,8 \pm 1,50$ , пациентов, часто

принимающих нестероидные противовоспалительные лекарственные средства –  $40,1 \pm 2,40$ , антибиотики –  $33,4 \pm 2,31$  на 100 обратившихся за стоматологической помощью лиц в г. Минске, женщин, имеющих в анамнезе тяжелые токсикозы беременности, резус-конфликт –  $38,8 \pm 4,87$  на 100 стоматологических пациентов-женщин [4]. Причем 4% раствор артикаина гидрохлорида с адреналином 1 : 200000 – один из наиболее часто используемых в современной стоматологии местных анестетиков.

**Цель работы** – исследовать морфологические изменения, возникающие в ткани печени экспериментальных животных при частых повторных введениях 4% раствора артикаина гидрохлорида с адреналином 1:200000 поднижнечелюстным и внутрибрюшинным способами.

**Объекты и методы исследования.** Эксперимент выполнен на сериях белых лабораторных мышей, используемых для определения токсичности лекарственных средств, половозрелых самцах массой 22-35г, полученных из питомника ЦНИЛ УО БГМУ, прошедших перед экспериментом двухнедельный карантин и содержащихся на стандартном рационе вивария. Терапевтические дозы местного анестетика рассчитывались на единицу массы тела животного исходя из данных клинической фармакологии [2].

Был смоделирован хронический эксперимент. Экспериментальным животным каждые 3 - 4 дня 5 раз вводили 4% раствор артикаина гидрохлорида с адреналином 1:200000 поднижнечелюстным или внутрибрюшинным доступом (по стандартной методике). Животных из эксперимента выводили методом декапитации на 15-ые сутки с проведением одновременного забора печени на морфологическое исследование. Полученный материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, проводили по стандартной схеме через спирты восходящей концентрации и заключали в гистомикс. Изготовленные серийные срезы окрашивали гематоксилином-эозином с последующим заключением в бальзам. Изготовленные микропрепараты исследовали при помощи световой микроскопии под микроскопом LeicaDM 2500 при увеличении  $\times 100$ ,  $\times 200$ ,  $\times 400$ . Проводили морфометрическое

исследование по стандартной методике серийных срезов [1].

Данные, полученные при экспериментальном исследовании, обрабатывали на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 и Excel. Анализ статистической значимости различий между группами осуществляли с применением непараметрических методов: анализа таблиц сопряженности 2×2 с применением критерия Фишера (F), критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Результат определяли как статистически значимый при  $p < 0,05$  [3].

Экспериментальные животные были разделены на три серии. 4% раствор артикаина гидрохлорида с адреналином 1:200000 14 особям серии 1 вводили поднижнечелюстным способом, 14 особям серии 2 – внутривенно.

С целью исключения морфологических изменений печени непосредственно на факт введения местного анестетика (инъекции) была проведена серия 3 (10 особей) с введением в поднижнечелюстную область воды для инъекций в строгом соответствии с планом экспериментального исследования, соблюдая те же сроки введения. Данная серия служила контролем.

**Результаты исследования и обсуждение.** При морфологическом исследовании ткани печени экспериментальных животных при частых повторных введениях 4% раствора артикаина гидрохлорида с адреналином 1:200 000 были выявлены: полнокровие сосудов, отек синусоидов, очаги некроза гепатоцитов с воспалительной инфильтрацией с наличием эозинофилов и лимфоцитов, васкулиты центральных вен, периваскулярные воспалительные инфильтраты центральных вен, явления портального и перипортального холестаза, периваскулярные инфильтраты определялись во многих портальных трактах, очаговый центролобулярный холестаз, увеличение ядер гепатоцитов, явления начинающегося фиброза.

При сравнении результатов морфометрического исследования в серии 1, особям которой вводился 4% раствора артикаина гидрохлорида поднижнечелюстным доступом, было отмечено, что в 42,5% (34) наблюдений

не регистрировались патологические морфологические изменения печени, в то время как при внутрибрюшинном введении в ткани печени особей серии 2 изменения отсутствовали в 62,5% (25) наблюдений, при введении воды для инъекций (серия 3) изменения отсутствовали в 68,3% (41) наблюдений ( $p=0,000$ ).

В препаратах ткани печени особей серии 1 морфометрически выявлено достоверно большее число некрозов, захватывающих 1–4 клетки, ( $p=0,000$  в сравнении с серией 3 и  $p=0,034$  в сравнении с серией 2), некрозов, захватывающих 5–8 клеток ( $p=0,000$ ), наблюдались некрозы, поражающие более 10 клеток, чего не было выявлено в сериях 2 и 3, значительно большее число воспалительных изменений в портальных трактах ( $p=0,000$ ) и явлений холестаза ( $p=0,020$ ). Среди клеток воспалительного инфильтрата преобладали клетки лимфоидного ряда, примесь нейтрофилов и эозинофилов не велика. В отдельных срезах ткани печени особей серии 1 определялся клеточный полиморфизм, белковая дистрофия гепатоцитов, также определялись скопления клеток воспаления в синусоидах.

**Вывод.** Частые повторные введения 4% раствора артикаина гидрохлорида с адреналином 1:200000 при введении поднижнечелюстным доступом вызывают большее число изменений ткани печени в сравнении с внутрибрюшинным введением и введением воды для инъекций. Выявлено статистически значимое влияние области введения.

#### Литература

1. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия. Руководство / Г. Г. Автандилов. - М.: Медицина, 1990. - 384 с.
2. Белоусов, Ю. Б. Клиническая фармакология. Национальное руководство / Ю. Б. Белоусов, В. Г. Кукес. – М.: Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 964 с.
3. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – Пер. с англ. – М., Практика, 1998. — 459 с.
4. Максимович, Е. В. Частота выявления пациентов группы риска развития токсических реакций на местные анестезирующие средства в условиях стоматологической поликлиники / Е. В. Максимович, И. О. Походенько-Чудакова // Вісник проблем біології і медицини – 2016. – Вип. 2, Т. 3 (130). – С. 327–333.