

ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი

*ნინო წილოსანი*

არტიკაინისა და ლიდოკაინის მოქმედების  
ლოკალური და ცენტრალური ეფექტების  
შედარებითი ანალიზი

(ექსპერიმენტული კვლევა)

კლინიკური ფარმაკოლოგია – 04.00.42

## დისერტაცია

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის  
სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად

*სამეცნიერო ხელმძღვანელები:*

ბიოლ. მეცნ. დოქტორი,  
პროფესორი ნ. მითაგვარია

მედ. მეცნ. დოქტორი,  
პროფესორი მ. მამალაძე

თბილისი  
2006

## შინაარსი

შესავალი.  
ნაშრომის ზოგადი დახასიათება.

თავი პირველი.  
ლიტერატურის მიმოხილვა.

თავი მეორე.  
მასალა და მეთოდები

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

ადგილობრივი ანესთეტიკების მოქმედების ნეიროტოქსიური ეფექტების შესწავლა დასაშვები თერაპიული დოზისა და მნიშვნელოვანი ზედდოზირების სისტემური ინექციის პირობებში.

ექსპერიმენტების ჩატარების ტექნოლოგია  
ადგილობრივი სისხლის ნაკადის გამზომი ელექტროდის ფიქსირება.

ადგილობრივი სისხლის ნაკადის გაზომვა  
ფარმაკოლოგიური პრეპარატები და მონაცემების  
სტატისტიკური ანალიზი

თავი მესამე.  
მიღებული შედეგები.

თავი მეოთხე.  
შედეგების განხილვა.  
დასკვნები.

ლიტერატურა.

## შესავალი ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

### პრობლემის აქტუალობა

სტატისტიკური მონაცემებით, სტომატოლოგიური ამბულატორული მიღების პაციენტთა დაახლოებით 30%-ს ანამნეზში სხვადასხვა ზოგადსომატური დაავადება აღენიშნება კომპენსირებულ ფორმაში (Стош и др,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 (Jakobs, 2003; Malamed, 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 მივიჩნიეთ 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 ზედდოზირების შემთხვევაში სისტემური ინექციის პირობებში.

## ნაშრომის მეცნიერული სიახლე და დასაცავად გამოტანილი დებულებები

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-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 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.



## თავი პირველი

### ლიტერატურის მიმოხილვა

#### 1.1 ადგილობრივი ანესთეტიკები

სტომატოლოგიაში ტკივილზე კონტროლის ყველაზე საიმედო და უსაფრთხო მეთოდს ადგილობრივი გაუტკივარება წარმოადგენს, რომელიც საშუალებას იძლევა მოიხსნას ტკივილი ცნობიერების გამოთიშვის გარეშე და შენარჩუნებულ იქნას ექიმის კონტაქტი პაციენტთან.

ადგილობრივი ანესთეტიკების შემოღებამდე, ტკივილის შესამსუბუქებლად, წლების განმავლობასი იყენებდნენ ნერვის გადაჭრას, მოყინვას, აკუპუნქტურას. მე-19 საუკუნეში ექიმები ცდებდნენ ატარებდნენ სხვადასხვა წამლებით ადგილობრივი გაუტკივარების მისაღწევად. 1853 წელს ალექსანდრე ვუდმა (Wood, 1853) შემოიღო ლითონის ნემსი მორფინის ინექციისთვის, თუმცა მოგვიანებით გაირკვა, რომ მორფინს უმთავრესად სისტემური მოქმედება აქვს.

ადგილობრივი ანესთეზიის შემოღება დაკავშირებულია 1879 წელს ანრეპის მიერ კოკაინის აღმოჩენასთან, მაგრამ პრეპარატის ტოქსიურობა და წამალზე დამოკიდებულების განვითარების შესაძლებლობა გახდა მიზეზი მისი პრაქტიკიდან ამოღებისა. 1905 წელს ეინჰორნის მიერ შემოღებულ იქნა ნოვოკაინი, რამაც მნიშვნელოვნად გააფართოვა ადგილობრივი გაუტკივარების შესაძლებლობანი. 1903 წელს კი, ბრაუნის რეკომენდაციით,

ანესთეზიის გახანგრძლივების მიზნით, ადრენალინის გამოყენება დაიწყო. 1940 წლიდან წარმოდგენილ იქნა ანესთეტიკების ახალი ჯგუფი – ამიდები. ამ ჯგუფის წარმომადგენელი – ლიდოკაინი – სინთეზირებული იყო შვედი ქიმიკოსის ნილს ლოფგრენის მიერ 1943 წელს. შემდგომ წლებში წარმოდგენილ იქნა სხვა ამიდური ანესთეტიკებიც (პრილოკაინი 1953 წელს, ბუპივაკაინი და მეპივაკაონი 1957 წელს, ეტიდოკაინი 1971 წელს). 1969 წელს რაშინგმა დაასინთეზა არტიკაინი. ის განსხვავდება სხვა ამიდური ანესთეტიკებისაგან იმით, რომ თიოფენის წარმოებულია და ბენზოლის ჯგუფის მაგივრად შეიცავს თიოფენის ჯგუფს (Бизяев и др,2002).

ადგილობრივი ანესთეტიკების უმეტესობა სუსტი ფუძეებია. ამ პრეპარატების მოლეკულა სამ სტრუქტურულ კომპონენტს შეიცავს: ლიპოფილურ ცენტრს (არომატული ჯგუფი ან თიოფენის რგოლი), რომელიც უზრუნველყოფს ხსნარის პასიურ დიფუზიას ნერვული ბოჭკოს მემბრანაში; ჰიდროფილურ ცენტრს (იონიზირებული, შეიცავს აზოტის მეორეულ ან მესამეულ ატომს), რომელიც ურთიერთქმედებს ნერვული ბოჭკოს მემბრანის შიდა ზედაპირზე განლაგებულ ცილარეცეპტორთან; შუალედურ ჯგუფს ---ალიფატური ჯაჭვი, რომელიც აკავშირებს მოლეკულის ლიპოფილურ და ჰიდროფილურ ნაწილებს (Strichartz, 1990; Glinert et al, 1991).

შუალედური ნაწილის მიხედვით ადგილობრივ ანესთეტიკებს ყოფენ რთულ ეთერებად და ამიდებად. რთული ეთერების ჯგუფს მიეკუთვნება კოკაინი, დიკაინი, ანესთეზინი და ნოვოკაინი. ამიდებს

კი – ტრიმეკაინი, ლიდოკაინი, მეპივაკაინი, ბუპივაკაინი, პირომეკაინი, ეტიდოკაინი და არტიკაინი.

ბმის ტიპი განსაზღვრავს ნაერთის მეტაბოლიზმს და მოქმედების ხანგრძლივობას. ეთერული ბმა არამდგრადია. ამ ჯგუფის ანესთეტიკები ჰიდროლიზდება სისხლის ესთერაზებით, აქვთ ხანმოკლე მოქმედება. ამიდების მეტაბოლიზმი ძირითადად ღვიძლში მიმდინარეობს მიკროსომული ფერმენტების საშუალებით, ისინი უკეთ დიფუნდირებენ ქსოვილებში, აქვთ ხანგრძლივი მოქმედება, ამიტომ ფართოდ გამოიყენება სტომატოლოგიურ პრაქტიკაში.

ამგვარად, არომატული რგოლი და ამინო-ჯგუფი გადამწყვეტია ანესთეტიკების ფიზიკო-ქიმიური თვისებების განსაზღვრისა და ფარმაკოკინეტიკისთვის. ამავე დროს, ფარმაკოკინეტიკაზე (შეწოვა, პლაზმის ცილებთან შეკავშირების კოეფიციენტი, მეტაბოლიზმი და გამოყოფა) დამოკიდებულია ადგილობრივი ანესთეტიკის კონცენტრაცია რეცეპტორზე, ანუ პრეპარატის აქტიურობა, ასევე სისხლში შეწოვის უნარი და სისტემური ტოქსიურობა.

ვედენსკის კლასიკური წარმოდგენის მიხედვით, ადგილობრივი ანესთეტიკები მოქმედებენ მგრძნობიარე ნერვული დაბოლოებების და გამტარების ფუნქციურ მდგომარეობაზე, ცვლიან რა მათ გამტარებლობას და აგზნებადობას. სენსორული ინფორმაციის ძირითად გამტარებს წარმოადგენს A და C-ჯგუფის პერიფერიული ნერვული ბოჭკოები. შერეულ ნერვულ ღეროებში ადგილობრივი ანესთეტიკების მიმართ შედარებით მგრძნობიარეა წვრილი

უმეტიანო C-ჯგუფის ნერვული ბოჭკოები, შემდეგ კი, A-ჯგუფის წვრილი მიელინის ბოჭკოები, რომლებიც აღიზნებიან ძლიერი გამღიზიანებლით და იწვევენ ტკივილის შეგრძნებას. მსხვილი მიელინის ბოჭკოები (A-ჯგუფი), აღიზნება სუსტი ტაქტილური გამღიზიანებლით და ნაკლებად მგრძობიარეა ადგილობრივი ანესთეტიკების მიმართ, რომლებიც მოქმედებენ მათზე მხოლოდ რანვიეს სივიწროვის უბანში. რადგან სრული გაუტკივარება დგება ყველა სენსორული ბოჭკოს ბლოკადისას, ზოგჯერ დაწოლის შეგრძნება ქსოვილებზე ბოლომდე არ იხსნება. მამოძრავებელ ნერვებში იმპულსების გატარების სრული ბლოკადის უზრუნველყოფა ანესთეტიკის ჩვეულებრივი დოზებით არ ხდება.

ადგილობრივი ანესთეტიკები სუსტი ფუძეებია ამიტომ ისინი ცუდად იხსნება წყალში. ამის გამო მათ მარილების სახით იყენებენ - უმეტესად ჰიდროქლორიდების სტაბილური ხსნარის სახით. ამასთან, ლოკალური ანესთეტიკების კომერციული ხსნარების pH ვარირებს 3,2-დან (ხსნარები ვაზოკონსტრიქტორით) 6,5-მდე (ვაზოკონსტრიქტორის გარეშე). საანესთეზიო ნივთიერების ტრანსპორტი ნერვული ბოჭკოს მემბრანაში, რომელიც ძირითადად ლიპოპროტეიდებისგან შედგება, დამოკიდებულია ლიპოფილურობაზე. ამიტომ, ადგილობრივი გამაუტკივარებელი ეფექტის გამოსავლენად ქსოვილებში უნდა მოხდეს ანესთეტიკის ჰიდროლიზი ფუძე-ანესთეტიკის გამოთავისუფლებით, რომელიც კარგად იხსნება ლიპიდებში და ადვილად დიფუნდირებს ნერვული ბოჭკოს მემბრანაში (Ritchie et al,1966; Narahashi et al,1970 და

სხვა). ადგილობრივ ანესთეტიკთა უმრავლესობის დისოციაციის კონსტანტა ( $pka$ ) მერყეობს 7,5-დან 9,0-მდე, ამიტომ ხსნარში პრეპარატის 3%-ზე ნაკლები არის არაიონიზებული ფუძის სახით. ფუძე-ანესთეტიკის რაოდენობის გაზრდის მიზნით შესაძლოა ხსნარის გაზრდა ბიკარბონატის დამატების გზით, რათა ხსნარის  $pH$  მიუვახლოვოთ ანესთეტიკის  $pka$ -ს. ასეთ პირობებში იზრდება ფუძე ანესთეტიკის პროცენტული რაოდენობა, რაც დააჩქარებს ხსნარის ტრანსპორტს რეცეპტორთან, შეამცირებს ლატენტურ პერიოდს და გაზრდის ნერვული ბლოკადის ინტენსივობას, თუმცა  $pH$ -ის მომატება ამცირებს ხსნარის სტაბილურობას, შესაძლოა გამოიწვიოს მისი პრეციპიტაცია და უვარგისობა.

ლოკალურ ანესთეტიკთა მარილების ჰიდროლიზი უნდა განხორციელდეს ქსოვილებში შეყვანის ადგილზე. სხვა თანაბარ პირობებში, ანესთეტიკს მით უფრო ძლიერი მოქმედება აქვს, რაც მეტია ფუძე ანესთეტიკის კონცენტრაცია ნერვული მემბრანის გარეთა ზედაპირზე, ხოლო ეს კონცენტრაცია დამოკიდებულია პრეპარატის  $pka$ -ზე და ქსოვილების  $pH$ -ზე.

ადგილობრივ ანესთეტიკთა უმრავლესობის დისოციაციის კონსტანტა 7,6-7,8, ამიტომ მათი ჰიდროლიზი ადვილად ხდება ინტაქტური ქსოვილების სუსტ ტუტე არეში (ექსტრაცელულარული სითხის  $pH$ -ის ფიზიოლოგიური მნიშვნელობაა 7,4). საანესთეზიო ხსნარის დიფუზია ნერვული ბოჭკოს მემბრანაში სწრაფად ხორციელდება მანამ, სანამ მისი კონცენტრაცია მემბრანის გარეთ მეტია, ვიდრე მის შიგნით. რაც ნაკლებია ანესთეტიკის  $pka$ , მით

ახლოა ის გარემოს pH-თან, მით მეტი ფუძე ანესთეტიკია მემბრანის გარეთ და სწრაფად მიდის მისი დიფუზია. ამიტომ, ადგილობრივი ანესთეტიკები, რომელთაც შედარებით დაბალი დისოციაციის კონსტანტა აქვთ (ლიდოკაინი, მეპივაკაინი, არტიკაინი) მოქმედებენ სწრაფად (2-5-წუთში), ხოლო პრეპარატები, pk-ს უფრო მაღალი მაჩვენებლით (ბუპივაკაინი და განსაკუთრებით ნოვოკაინი, რომლის pka 8,9), მოქმედებენ უფრო ნელა და აქვთ 8-დან 18 წუთამდე ლატენტური პერიოდი. ეფექტის დადგომის სისწრაფეზე აგრეთვე გავლენას ახდენს საანესთეზიო ხსნარის დოზა და კონცენტრაცია. ასე მაგალითად, არტიკაინი და ლიდოკაინი ხასიათდება pka-ს ერთნაირი მაჩვენებლით, თუმცა არტიკაინი გამოიყენება 4%-იანი, ლიდოკაინი კი - 2%-იანი ხსნარის სახით. ამიტომ არტიკაინი მოქმედებს უფრო სწრაფად. ანთების ფონზე, როდესაც ქსოვილებში აციდოზი ვითარდება, pH ქვეითდება 5-6-მდე, ანესთეტიკის მარილის ჰიდროლიზი რთულდება და მისი ადგილობრივი გამაუტკივარებელი ეფექტი ქვეითდება. თანაც, რაც მეტია საანესთეზიო ხსნარის pka, მით მეტად ქვეითდება მისი აქტივობა ანთების პირობებში, ამიტომ ყველაზე ნაკლებ აქტიურია ამ პირობებში ნოვოკაინი, რომლის pka 8,9 არის და რომლის ჰიდროლიზი ფიზიოლოგიურ პირობებშიც კი შეფერხებულია.

ადგილობრივ ანესთეტიკთა მოქმედება დაკავშირებულია ნერვული დაბოლოების ან ნერვულ ბოჭკოს ელექტროქიმიური პროცესების შექცევად ბლოკადასთან, რომლებიც ახორციელებენ მემბრანაში იონების და პირველ რიგში Na-ის იონების ტრანსპორტს.

ადგილობრივი გამაუტკივარებელი ეფექტის მისაღწევად პრეპარატმა უნდა გაიაროს ნერვული ბოჭკოს მემბრანა და გავლენა მოახდინოს გარკვეულ რეცეპტორებზე.

მაშინ როცა ლიპიდებით მდიდარ მემბრანაში ანესთეტიკის გავლა დამოკიდებულია ცხიმში ხსნადობაზე, რომელიც ხორციელდება ფუძე-ანესთეტიკის არაიონიზებული ფორმით, რეცეპტორთან ურთიერთქმედებს მისი კათიონური ფორმა.

ამგვარად, ცხიმში ხსნადი არაიონიზებული ფორმა უზრუნველყოფს ანესთეტიკის ტრანსპორტს რეცეპტორთან, ხოლო კათიონური ფორმა პასუხისმგებელია ანესთეტიკის უშუალოდ რეცეპტორთან ურთიერთქმედებაზე.

ფუძე-ანესთეტიკი უჯრედში ხვდება უბრალო დიფუზიის ხარჯზე. ეს პასიური ტრანსპორტი ხორციელდება კონცენტრაციული გრადიენტის მიმართულებით, სიჩქარით, რომელიც პირდაპირპროპორციულია პრეპარატის ცხიმში ხსნადობის. სხვა თანაბარ პირობებში, რაც მეტია ადგილობრივი ანესთეტიკის ცხიმში ხსნადობის კოეფიციენტი, მით ადვილად გაივლის ის ქსოვილურ მემბრანაში, ქმნის უფრო მაღალ კონცენტრაციას რეცეპტორზე და მოქმედებს აქტიურად, მაგრამ ამასთან პრეპარატი უკეთ შეიწოვება სისხლში კაპილარის კედლის გავლით, რაც ზრდის მის ზოგადტოქსიურ მოქმედებას. ცხიმში ხსნადობის ყველაზე მაღალი მაჩვენებელი აქვს ბუპივაკაინს, შესაბამისად მას მაღალი აქტიურობა და ტოქსიურობა ახასიათებს.

უჯრედის შიგნით pH უფრო დაბალია, ვიდრე უჯრედის გარეთ და ადგილობრივი ანესთეტიკი გადადის კათიონურ ფორმაში, ურთიერთქმედებს მემბრანის რეცეპტორთან, რომელიც გარს აკრავს ნატრიუმის არხებს მემბრანის შიგნითა ზედაპირზე და იწვევს მათი კონფიგურაციის შეცვლას (Прянишникова, 1970; Ariens et al,1963)

გამაუტკივარებელი ეფექტის და ტოქსიურობის გამოვლენის თვალსაზრისით დიდი მნიშვნელობა ენიჭება პრეპარატის უნარს დაუკავშირდეს მემბრანის ცილა-რეცეპტორს და პლაზმის ცილებს.

ცილებთან შეკავშირების მაღალი კოეფიციენტი განსაზღვრავს პრეპარატის აქტივობას და მოქმედების ხანგრძლივობას.

ანესთეტიკის პლაზმის ცილებთან შეკავშირების უნარი ხელს უშლის მის სისხლში შეწოვას და შესაბამისად უზრუნველყოფს სისტემური ტოქსიური ეფექტების თავიდან აცილებას. პლაზმის ცილებთან შეკავშირების ყველაზე მაღალი მაჩვენებელი აქვს არტიკაინსა და ბუპივაკაინს, რომლებიც აქტივობით წინ უსწრებს ყველა დანარჩენ ლოკალურ ანესთეტიკს. არტიკაინს ახასიათებს მაღალი გამაუტკივარებელი ეფექტი, მაგრამ ცხიმში შედარებით დაბალი ხსნადობის და პლაზმის ცილებთან შეკავშირების საუკეთესო უნარის გამო ეს პრეპარატი ყველაზე ნაკლებტოქსიურია.

ბუპივაკაინს ცხიმში ხსნადობის მაღალი მაჩვენებელი აქვს, რაც მის მაღალ აქტივობასა და ტოქსიურობას განაპირობებს არტიკაინთან შედარებით.

ამგვარად, ადგილობრივ ანესთეტიკთა ეფექტურობა განპირობებულია რეცეპტორზე მათი კონცენტრაციით, პრეპარატის



დისოციაციის კონსტანტით, წყალში და ცხიმში ხსნადობის კოეფიციენტით, ნერვული ბოჭკოს მემბრანის ცილებთან პრეპარატის შეკავშირების უნარით.

პირდაპირი კავშირის დადგენა ანესთეტიკის მოლეკულურ წონასა და მის აქტივობას შორის ჯერ ვერ მოხერხდა, თუმცა იკვეთება გარკვეული კორელაცია მოლეკულურ წონასა და მოქმედების ხანგრძლივობას შორის. როგორც ჩანს, დიდი მნიშვნელობა აქვს მოლეკულის კონფიგურაციას და მის მსგავსებას რეცეპტორთან.

დიდი მნიშვნელობა ენიჭება სამკურნალო პრეპარატთა ფარმაკოკინეტიკის შესწავლისას წამლის ნახევარდაშლის პერიოდს ( $t_{1/2}$ ). ეს არის დრო, რომლის განმავლობაშიც სისხლის პლაზმაში პრეპარატის შემცველობა 50%-ს უტოლდება. ამ პროცესში მნიშვნელობა აქვს ანესთეტიკის არა მარტო გამოსვლას ორგანიზმიდან, არამედ მის ბიოტრანსფორმაციას და დეპონირებას ქსოვილებში.

არტიკაინს მაღალი პლაზმატური კლირენსი ახასიათებს, რაც ნახევარდაშლის ყველაზე მცირე პერიოდთან, დაბალ ცხიმში ხსნადობასთან და პლაზმის ცილებთან შეკავშირების მაღალ კოეფიციენტთან ერთად განაპირობებს არტიკაინის დაბალ ტოქსიურობას. ლიდოკაინი და მეპივაკაინი, მიუხედავად არტიკაინთან შედარებით ნახევარდაშლის პერიოდის უფრო მაღალი მაჩვენებლისა და დაბალი პლაზმური კლირენსისა, უფრო

ძნელად უკავშირდებიან ცილებს, რაც განაპირობებს მათ ხანმოკლე მოქმედებას და მაღალ სისტემურ ტოქსიურობას.

ამგვარად, ადგილობრივ ანესთეტიკთა აქტივობა და ტოქსიურობა განპირობებულია მათი ფიზიკო-ქიმიური თვისებების მთელი კომპლექსით, ასევე ქიმიური სტრუქტურითა და ფარმაკოკინეტიკით.

საანესთეზიო ნივთიერებების უმრავლესობა ხასიათდება ვაზოდilatაციური ეფექტით, რომელიც ხორციელდება არტერიოლების გლუვკუნთოვან ელემენტებზე პირდაპირი მიორელაქსაციური მოქმედების გზით, ასევე იმ ვაზოკონსტრიქტორული ნერვული იმპულსების ბლოკადის გზით, რომლებიც სიმპათიკური ბოჭკოებით მოდის და თავისი ანატომო-ფიზიოლოგიური თავისებურებებით C ჯგუფის ბოჭკოებს მიეკუთვნება. ასეთი მოქმედების გამო ადგილი აქვს რიგ არასასურველ მოვლენებს: სისხლდენას, საოპერაციო ველიდან ანესთეტიკის გამორეცხვას, პრეპარატის მოხვედრას სისხლის ნაკადში და მისი ტოქსიურობის გამოვლენას.

ლოკალურ ანესთეტიკთა რეზორბციული ეფექტის თავიდან აცილების მიზნით და მათი მოქმედების პროლონგირებისთვის საანესთეზიო ხსნარებში ვაზოკონსტრიქტორები ემატება. ამ გზით გამოწვეული ჰიპოქსია მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ნერვულ ბოჭკოთა აგზნებადობაზე. ჰიპოქსიისადმი განსაკუთრებით მგრძობიარეა მიელინის ნერვული ბოჭკოები, მაშინ როცა C-ჯგუფის უმიელინო ბოჭკოები პრაქტიკულად არ რეაგირებენ

ჟანგბადის დეფიციტზე. რაც მეტია ბოჭკოს სისქე, მით მეტად ქვეითდება მისი აგზნებადობა ჰიპოქსიის ფონზე (Рабинович, 2000).

ამგვარად, ვაზოკონსტრიქტორები არა მარტო ახანგრძლივებენ გამაუტკივარებელ ეფექტს, არამედ, აძლიერებენ მას მიელინის ნერვული ბოჭკოების აგზნებადობის დაქვეითების გზით.

სისხლძარღვთა შემავიწროვებელი მოქმედებისთვის საანესთეზიო ხსნარებში გამოიყენება შემდეგი კატეგორიის ნივთიერებები:

ადრენალინი, ნორადრენალინი, ლევონორდერფინი, ვაზოპრესინი, ფელიპრესინი.

დადგენილია, რომ 1:250000 განზავების დროს ადგილი აქვს ქსოვილების ისეთ ჰიპოქსიას, რომლის დროსაც, მეტაბოლიზმი შეუქცევადად ირღვევა. კბილის პულპის პერიფერიული სისხლის მიმოქცევის შესწავლისას მიღებული შედეგებით, რომელიც ლაზერული დოპლერ-ფლოუმეტრიით იქნა მიღებული, უკვე 1:50000 განზავების დროს ადგილი აქვს მიკროცირკულაციის სრულ მოშლას ვაზოკონსტრიქტორის შეყვანიდან 15 წთ-ში, ხოლო 30-40 წთ-ის განმავლობაში სისხლძარღვთა სისხლსავსეობა 80%-ით დაქვეითებული რჩება (Рабинович, 2000). ამიტომ, რეკომენდებულია ისეთი ხსნარების გამოყენება, რომლებშიც ვაზოკონსტრიქტორის კონცენტრაცია ნაკლებია.

## 1.2 ადრენალინი

ყელაზე ხშირად საანესთეზიო ხსნარებში ადრენალინი გამოიყენება მარილხსნარების—ადრენალინის ჰიდროქლორიდის ან

ადრენალინის ჰიდროტარტრატის სახით. ადრენალინი (სინონიმები: ეპინეფრინი, სუპრანეფრინი, სუპრარენინი) ამაგზნებლად მოქმედებს ალფა-1, ალფა-2, ბეტა-1 და ბეტა-2- ადრენორეცეპტორებზე. მკვეთრად გამოხატულია მისი მოქმედება გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე. პოსტინაპსურ ალფა1-ადრენორეცეპტორებზე მოქმედების გზით ის იწვევს მუცლის ღრუს, კანისა და ლორწოვანი გარსის სისხლძარღვთა შევიწროვებას; მოქმედებს რა ბეტა-ადრენორეცეპტორებზე – აფართოებს ჩონჩხის მუსკულატურის, გულის კუნთის, თავის ტვინის და ღვიძლის სისხლძარღვებს. ამის გამო, ადრენალინით გამოწვეული ეფექტი განპირობებულია ქსოვილის ტიპით, სადაც ხდება მისი შეყვანა. სიმპატომიომეტიკების აქტივობა , მათ შორის ადრენალინის, მცირდება ანთებით ქსოვილებში არსებული აციდოზის გამო. ( Milan et al, 1984).

ადრენალინის მოქმედება გულზე ორმაგია:ბეტა-1 ადრენორეცეპტორებზე ზემოქმედებით ის იწვევს გულის რითმის გაზვიადებას, ამავე დროს , იწვევს რა სისხლის წნევის მომატებას, შეუძლია ცთომილი ნერვის ცენტრის რეფლექსური აგზნება, რომელიც შემაკავებლად მოქმედებს გულზე. გარდა ამისა, ადრენალინი იწვევს ბრონქების გლუვი კუნთების რელაქსაციას, ასუსტებს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის პერისტალტიკას და აქვეითებს მის ტონუსს, თუმცა ზრდის მისი სფინქტერების ტონუსს, კუმშავს ელენტის კაპსულას, ასტიმულირებს მიომეტრიუმის ტონურ შეკუმშვებს, აფართოებს გუგას. წარმოადგენს რა თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვანი შრის ჰორმონს, ადრენალინი მოქმედებს

ნივთიერებათა ცვლაზე, ზრდის შაქრის შემცველობას სისხლში, ასტიმულირებს ლიპოლიზს.

ადრენალინის შემცველი საანესთეზიო ხსნარების პირშიგნითა ინექციის შემთხვევაში პრევალირებს ალფა-1-ადრენორეცეპტორების აგზნება და ადგილი აქვს 30-90წთ-ით ვაზოკონსტრიქციას. თანდათან, ქსოვილებში ადრენალინის კონცენტრაცია კლებულობს და ვლინდება მისი მოქმედება ბეტა-ადრენორეცეპტორებზე, რასაც მოსდევს ვაზოდილატაცია, რომელიც 1,5-2სთ ნარჩუნდება (Lindorf, 1997).

საანესთეზიო ხსნარებში ადრენალინის კონცენტრაცია ვარირებს (1:50000–1:200000) . Tolas et al (1982) მონაცემებით, 1 კარპულა ლიდოკაინის 1:100000 ადრენალინის განზავებით შეყვანის შემდეგ, სისხლში ადრენალინის შემცველობა საწყის დონესთან შედარებით (39პგ/მლ) ორმაგდება, ხოლო ადრენალინის გარეშე არ იცვლება. სისხლში კატექოლამინის დონე დოზადადამოკიდებულია და ვლინდება რამოდენიმე წუთში (Jastak et al., 1995). თუმცა არსებობს მოსაზრება, რომ სტომატოლოგიური ჩარევის დროს შეყვანილი ვაზოკონსტრიქტორის რაოდენობა ნაკლებ გავლენას ახდენს გულ-სისხლარღვთა სისტემაზე, ვიდრე ენდოგენური ჰორმონი (Holroid et al., 1960; Malamed, 1990) .

ბოლო წლების გამოკვლევები მოწმობენ, რომ ადგილობრივი ანესთეზიის დროს გამოყენებული ადრენალინის კონცენტრაციამ შესაძლოა გამოიწვიოს სისხლის წნევისა და გულის რითმის მინიმალური მომატება (Goldstein et al., 1992; Dionne et al., 1984;

Taylor et al., 1984; Yagiela et al., 1985). Lindorf (1979) თვლის, რომ საანესთეზიო ხსნარში ადრენალინის ოპტიმალური კონცენტრაციაა –1:200000, ანუ 5მკგ/მლ. ხსნარში ვაზოკონსტრიქტორის კონცენტრაციის გაზრდა მნიშვნელოვნად არ ცვლის ანესთეზიის სიღრმესა და ხანგრძლივობას, თუმცა ზრდის გვერდითი ეფექტების გამოვლენის რისკს (Keesling et al,1963; Persson, 1969).

საანესთეზიო ნივთიერების და ვაზოკონსტრიქტორის ერთობლივი გამოყენებისას ზემოქმედება ხდება მგრძობიარე ბოჭკოების მთელ სპექტრზე: ლოკალური ანესთეტიკი თრგუნავს წვრილი ნერვული ბოჭკოების, ვაზოკონსტრიქტორი კი - წვრილი ბოჭკოების აგზნებადობას. (Рабинович,2003)

## 1.2. ლიდოკაინის კლინიკო-ფარმაკოლოგიური დახასიათება

ლიდოკაინი ქსილიდინის ამიდური წარმოებულა. პირველი ამიდური ანესთეტიკია, რომელიც სტომატოლოგიაში გამოიყენეს. სინთეზირებულია ნილს ლოფგრენის მიერ 1943 წელს. აქტივობით და მოქმედების ხანგრძლივობით აღემატება ნოვოკაინს, ნაკლებად იწვევს ალერგიულ რეაქციებს. (Conseiller et al.,1985). ამიტომ ლიდოკაინმა დიდი პოპულარობა მოიპოვა პრაქტიკულ სტომატოლოგიაში. ინფილტრაციული და რეგიონული ანესთეზიისთვის გამოიყენება მისი 2%-იანი ხსნარი. პრეპარატი ხასიათდება აქტიური ვაზოდილატაციური ეფექტით, ამიტომ გამოიყენება ვაზოკონსტრიქტორთან ერთად. აქვს ცხიმში ხსნადობის მაღალი მაჩვენებელი, კარგად შეიწოვება, მაგრამ მისი

ბიოთავსებადობა შეადგენს 15-35%-ს, რამდენადაც შეწოვილი პრეპარატის 70% ბიოტრანსფორმაციას ექვემდებარება უკვე ღვიძლში პირველად გავლისთანავე. პლაზმის ცილებთან შეკავშირების კოეფიციენტი 60%-ია. ლიდოკაინის ნახევარდაშლის პერიოდი 90 წთ-ია (ახალშობილებში 3სთ, გულის მძიმე უკმარისობისას -----1,5-2 სთ). პრეპარატის 90-95% მეტაბოლიზდება ღვიძლში მიკროსომული ფერმენტებით. წარმოქმნილი მეტაბოლიტები –მონოეთილგლიცინი და ქსილიდინი აქტიური და პოტენციურად ტოქსიური ნაერთებია. მონოეთილქსილიდინს აქვს ანტიარითმიული და ღებინების საწინააღმდეგო მოქმედება, შეუძლია კრუნჩხვების გამოწვევა. ქსილიდინი კი ხასიათდება გამაუტკივარებელი მოქმედებით და შეუძლია ცნს-ის დათრგუნვა. ამ ნაერთებს აქვთ განგლიობლოკატორული მოქმედება, გავლენას ახდენენ სისხლის წნევაზე და გულის მოქმედებაზე. ღვიძლის ჰიპოფუნქციის დროს პრეპარატის მეტაბოლიზმი ფერხდება,  $T_{1/2}$  შეიძლება გაიზარდოს ორჯერ და მეტად. თირკმელებით გამოიყოფა პრეპარატის 10% უცვლელი სახით და 80% მეტაბოლიტების სახით.

ლიდოკაინის და ქსილიდინის  $T_{1/2}$  ხანგრძლივდება ავადმყოფებში მიოკარდის ინფარქტით, ლიდოკაინის  $T_{1/2}$  თირკმლის უკმარისობის დროს 2-3 სთ-მდე იზრდება. პრეპარატის პლაზმური კლირენსი შეადგენს 0,95 ლ/წთ-ს (Grigolait, 1996). თირკმლის დისფუნქცია არ ახდენს გავლენას ლიდოკაინის ფარმაკოკინეტიკაზე, მაგრამ შეუძლია გამოიწვიოს მისი მეტაბოლიტების კუმულაცია.

ლიდოკაინის  $pka$  7,9 არის. ის სწრაფად ჰიდროლიზდება სუსტ ტუტე არეში, ადვილად გადის უჯრედულ მემბრანაში და ქმნის რეცეპტორზე მაღალ კონცენტრაციას. ადგილობრივი გამაუტკივარებელი ეფექტი დგება 2-4 წთ-ში. აქტივობით აღემატება ნოვოკაინს 2-ჯერ, ვაზოკონსტრიქტორის გარეშე მისი მოქმედების ხანგრძლივობა 75 წთ-ია, ხოლო ვაზოკონსტრიქტორთან ერთად - 2 სთ-ზე მეტი. ლიდოკაინი აფართოებს სისხლძარღვებს, კარგად გადაიტანება, არ ახასიათებს ადგილობრივგამაღიზიანებელი მოქმედება. პრეპარატის ტოქსიურობა იზრდება გეომეტრიული პროგრესიით, ამიტომ რეკომენდებულია ეფექტური მინიმალური კონცენტრაციების გამოყენება. ინექციური გაუტკივარებისთვის ეფექტური კონცენტრაცია 2%-ს შეადგენს, ტერმინალური ანესთეზიისთვის კი ---- 4-10%. ვაზოკონსტრიქტორის გარეშე ლიდოკაინი აფართოებს სისხლძარღვებს, სწრაფად შეიწოვება, რაც ზრდის გვერდითი ეფექტების რისკს და ამცირებს პრეპარატის მოქმედების ხანგრძლივობას. სტომატოლოგიურ პრაქტიკაში ლიდოკაინი უმეტესად ვაზოკონსტრიქტორთან ერთად გამოიყენება.

პრეპარატი შეთავსებადია სულფამიდებთან, აქვს ანტიარითმიული და სედატიური მოქმედება.

მაქსიმალური საერთო დოზა ინექციისათვის არის 4,4 მგ/კგ. ლიდოკაინის ზედოზირების დროს ცნს-ის სტიმულაციის ფაზა რომელიც შესაძლოა იყოს ხანმოკლე და შეუმჩნეველი, იცვლება შეკავებით. ადგილი აქვს ძილიანობას, მხედველობის დარღვევას, ღებინებას, ჰიპოტენზიას, ხოლო მძიმე ინტოქსიკაციის დროს -----



სისხლძარღვოვან კოლაპსს, კრუნჩხვებს, სუნთქვის ცენტრის დათრგუნვას.

არასასურველია ლიდოკაინის გამოყენება ადრენობლოკატორებთან ერთად ბრადიკარდიის, ჰიპოტენზიის, ბრონქოსპაზმის განვითარების შესაძლებლობის გამო. ასევე ---- დიფენინთან კარდიოდეპრესიული ეფექტის გამო; ბარბიტურატებთან----ანესთეტიკის მემბრანომასტაბილიზებელი მოქმედების გამო; დიგიტოქსინთან----- მიოკარდის მიოტროპულ თვისებებზე ურთიერთსაწინააღმდეგო გავლენის გამო კარდიოტონური ეფექტის რისკის გამო; კურარესმაგვარ პრეპარატებთან ერთად, რადგან ლიდოკაინი აძლიერებს ამ საშუალებებით გამოწვეულ კუნთების მოდუნებას, რაც შესაძლოა სასუნთქი კუნთების პარალიზების მიზეზი გახდეს; ციმეტიდინი ამცირებს ინტრავენურად შეყვანილი ლიდოკაინის კლირენსს; ისეთი საშუალებების გამოყენება, რომლებიც ამაგზნებლად ან შემაკავებლად მოქმედებს ცნს-ზე გავლენას ახდენს ლიდოკაინის დონეზე, რომელიც პროდუცირებს სისტემურ ეფექტებს.

**1.3. არტიკაინის კლინიკო-ფარმაკოლოგიური დახასიათება**  
არტიკაინი სინთეზირებულია Rusching-ის მიერ 1969 წელს. აქვს საუკეთესო დიფუზიის უნარი, თუმცა სხვა ანესთეტიკებთან შედარებით ნაკლებად ლიპოფილურია, რის გამოც უფრო ცუდად შეიწოვება სისხლში. პრეპარატი მეტაბოლიზდება ღვიძლში და სისხლში პლაზმის ესთერაზებით, მისი მეტაბოლიტი -არტიკაინის მჟავა - არააქტიური, წყალში ხსნადი, არატოქსიური ნაერთია,

რომელიც თირკმელებით გამოიყოფა (Rahn, 1996). სისხლის შრატში არტიკაინის მაქსიმალური დონე დამოკიდებულია მის დოზაზე და იქმნება 10-15 წთ-ში პრეპარატის შეყვანიდან, მიუხედავად ვაზოკონსტრიქტორის შემცველობისა. ნახევარდაშლის პერიოდი 22 წთ-ია და ის დამოკიდებულია ვაზოკონსტრიქტორის შემცველობაზე. არტიკაინის მჟავას მაქსიმალური კონცენტრაცია სისხლის შრატში ვლინდება არტიკაინის შეყვანიდან 45 წთ-ში. პრეპარატს აქვს პლაზმის ცილებთან შეკავშირების მაღალი მაჩვენებელი (90%-მდე), რაც ამცირებს კაპილარის კედლიდან მისი მოხვედრის შანსს ქსოვილებში. ის ცუდად გადის პლაცენტარულ ბარიერს და პრაქტიკულად არ გამოიყოფა დედის რძეში. სხვა ამიდურ ანესთეტიკებთან შედარებით აქვს ყველაზე მაღალი პლაზმატური კლირენსი და ყველაზე მოკლე ნახევარდაშლის პერიოდი (Rahn, 1996).

ფარმაკოკინეტიკის თავისებურებანი (ცხიმში ხსნადობის დაბალი და პლაზმის ცილებთან შეკავშირების მაღალი მაჩვენებელი ) ამცირებენ არტიკაინის სისტემური ტოქსიურობის რისკს სხვა ლოკალურ ანესთეტიკებთან შედარებით.

არტიკაინს აქვს დაბალი  $pka$  (7,8), ამიტომ ის კარგად ჰიდროლიზდება ქსოვილებში და მოქმედებს სწრაფად (1-4 წთ-ში). პრეპარატი 3-5-ჯერ აქტიურია და 1,5-ჯერ ტოქსიურია ნოვოკაინზე., აქვს აქტივობისა და ტოქსიურობის ოპტიმალური შეფარდება, მოქმედების ყველაზე ფართო თერაპიული სპექტრი. არის ერთ-ერთი ყველაზე აქტიური და ნაკლებად ტოქსიური ადგილობრივი

ანესთეტიკი. მოქმედებს ლიდოკაინზე სწრაფად, აქვს უფრო მაღალი დიფუზიის უნარი და პლაზმის ცილებთან შეკავშირების მაღალი კოეფიციენტი, ცხიმში დაბალი ხსნადობა, რაც მინიმუმამდე ამცირებს პრეპარატის ტოქსიურობას. არტიკაინი აფართოებს სისხლძარღვებს, გამოიყენება ვაზოკონსტრიქტორთან ერთად. ალერგიული რეაქციები არტიკაინზე ძალიან იშვიათია. სხვა ანესთეტიკებთან შედარებით მცირე ნახევარდაშლის პერიოდის, მაღალი პლაზმატური კლირენსის მიუხედავად პრეპარატი ხასიათდება მოქმედების საშუალო ხანგრძლივობით და სავარაუდოდ, ამის მიზეზი, მისი მაღალი უნარია შეუკავშირდეს პლაზმის ცილებს.

ვაზოდilatაციური ეფექტის თვალსაზრისით არტიკაინს ლიდოკაინის მსგავსი მოქმედება აქვს, რის გამოც ჩნდება აუცილებლობა მისი ვაზოკონსტრიქტორთან ერთად გამოყენებისა. ძლიერი გამაუტკივარებელი აქტივობის გამო პრეპარატში ვაზოკონსტრიქტორის კონცენტრაცია მინიმუმამდე შეიძლება იქნას დაყვანილი - 1:200000-მდე. Malamed (1994), Rahn (1996) და სხვათა მონაცემებით ვაზოკონსტრიქტორის კონცენტრაციის გაზრდა 1:100000-მდე ნაკლებად ახდენს გავლენას არტიკაინის აქტივობაზე, თუმცა ახანგრძლივებს მის მოქმედებას. არტიკაინის გამოყენება ადრენალინის დაბალი კონცენტრაციით (1:20000) საშუალებას იძლევა მთლიანად მოიხსნას საკითხი რისკ-ჯგუფის პაციენტებში საანესთეზიო ხსნარში ვაზოკონსტრიქტორის შემცველობის გამო წინააღმდეგჩვენებების შესახებ.

პრაქტიკოსი ექიმები, ხშირად, დიდ სირთულეებს აწყდებიან ანთებითი კერის გაუტკივარების დროს. ეს განპირობებულია ანთების ფონზე განვითარებული აციდოზით. მრავალი ექსპერიმენტული თუ კლინიკური დაკვირვება მოწმობს ანთებისა და ინფექციის დროს ლოკალურ ანესთეტიკთა არაეფექტურობას. უჯრედშიდა და უჯრედგარე სითხეში განსხვავებული მჟავიანობა მნიშვნელოვანია ანთების ან ინფექციის ფონზე ქსოვილთა გაუტკივარების უზრუნველყოფის საკითხში (Bieter , 1936) ანთების ფონზე pH შეიძლება შემცირდეს 4-6-მდე. რაც ართულებს ანესთეტიკთა ჰიდროლიზს, მნიშვნელოვნად ამცირებს ფუძე-ანესთეტიკის რაოდენობას, რომელსაც აქვს უნარი დიფუნდირდეს ნერვული ბოჭკოს მემბრანაში. დიფუზიის გაუარესება ცვლის ანესთეტიკის უნარს, უზრუნველჰყოს ტკივილზე კლინიკურად ადექვატური კონტროლი (Yagella, 1996). ანთებითი ქსოვილების მომატებული მგრძობელობა მოითხოვს შედარებით უფრო აქტიური ანესთეტიკების გამოყენებას. ამავე დროს ანთების პირობებში გაზრდილია კაპილარების განვლადობა, რაც აჩქარებს ადგილობრივ ანესთეტიკთა შეწოვას და შესაბამისად ამცირებს მის კონცენტრაციას შეყვანის ადგილზე, ეს კი კიდევ უფრო აქვეითებს პრეპარატის აქტიურობას. უჯრედის შიგნით pH სტაბილური რჩება, არ არის დამოკიდებული უჯრედგარე pH-ზე, იმდენად რამდენადაც წყალბადის დადებითად დამუხტული იონი ცუდად დიფუნდირებს ნეირონის მემბრანაში. Grigoleit (1996) აჩვენა, რომ ამ პირობებში ყველაზე ნაკლებად ქვეითდება არტიკანის ეფექტურობა.

#### 1.4. აზოტის ოქსიდი

ორგანიზმში სხვადასხვა ორგანოების და უბნების სისხლით ადეკვატური მომარაგება ხორციელდება საკმარისად რთული მარეგულირებელი სისტემის მეშვეობით. ზოგადად ეს სისტემა იყოფა სამ შემადგენელ ქვესისტემად, რომელთა ფუნქცია შეიძლება განისაზღვროს შემდეგნაირად [Guyton, 1976]:

1. სისხლის ნაკადის ადგილობრივი (ლოკალური) რეგულირება ყოველ ცალკეულ ქსოვილში მისი მეტაბოლური მოთხოვნის ადეკვატურად; ამ ქვესისტემას ხშირად მარეგულირებელი სისტემის მეტაბოლურ რგოლს უწოდებენ [Митагвария, 1983]

2. სისხლის ნაკადის ნერვული რეგულირება (ანუ მარეგულირებელი სისტემის ნეიროგენური რგოლი), რომელიც გავლენას ახდენს სისტემური და ორგანული ცირკულაციის შედარებით დიდ სეგმენტებზე.

3. სისხლის ნაკადის ჰუმორული რეგულირება, ანუ სისხლში გახსნილი სხვადასხვა სუბსტანციებით (ჰორმონები, იონები და სხვა ქიმიური შენაერთები) სისხლის ნაკადის ლოკალური ან ფართო, გენერალიზირებული ცვლილება.

მე-20 საუკუნის დასასრულს აზოტის ოქსიდის როლის დადგენამ სისხლის მიმოქცევის რეგულაციაში ზემოთმოყვანილი კონცეფციის ნაწილობრივი ტრანსფორმაცია გამოიწვია.

ფართოდაა აღიარებული, რომ სისხლძარღვთა ტონუსს განაპირობებს ტონური, ეფერენტული სიმპატიკური

ვაზოკონსტრიქტორული ინერვაცია. მაგრამ ისიც დადგენილია, რომ არსებობს ვაზოდilatატორული ინერვაცია, რომლის მოქმედება ვაზონსტრიქტორული ინერვაციის საპირისპიროა [Okamura et al., 1999]. მიიჩნევენ, რომ სისხლძარღვთა ასეთი რეციპროკული ინერვაცია მნიშვნელოვან მარეგულირებელ როლს ასრულებს [Toda et al., 1992]. გაირკვა, რომ სისხლძარღვოვანი სისტემის ბევრ უბანზე ნეიროგენური ვაზოდilatაცია ხორციელდება სწორედ აზოტის ოქსიდის (NO) მეშვეობით. ის რომ NO მოქმედებს როგორც ნეიროტრანსმიტერი ნათელია იქიდან, რომ NO-სინთაზას ინჰიბირება თრგუნავს ნეიროგენურ ვაზოდilatაციას, ხოლო L-არგინინის შეყვანა კვლავ აღადგენს ამ რეაქციას. ვაზოდilatატორულ ნერვს უწოდებენ “აზოტოქსიდერგულს” [Toda et al., 1992]. ამგვარად, აზოტის ოქსიდის გამოჩენამ სისხლძარღვთა ტონუსის მარეგულირებელ სისტემაში პრაქტიკულად მოახდინა ამ სისტემის მეტაბოლური და ნეიროგენური რგოლების ნაწილობრივი გაერთიანება. გამომდინარე ზემოთქმულიდან, მიზანშეწონილად მიგვაჩნია NO-ს ბიოლოგიური მნიშვნელობისა და მისი მოქმედების მექანიზმების განხილვა.

მეოცე საუკუნის 90-ან წლებამდე ვაზოაქტიური მეტაბოლიტების ძირითადი სია ასე გამოიყურებოდა: ნახშირორჟანგი, ადენოზინი, კალიუმის და წყალბადის იონები, ჰისტამინი, სეროტონინი, ბრადიკინინი და ა.შ. (Демченко и др., 1975; Орлов и др., 1979; Шамсутдинова. 1980; Вайнштейн и др., 1988; Hansen et al., 1984; Henser et al., 1986; Martins et al., 1980; Wahl et al., 1986).

საუკუნის დასასრულს აზოტის ოქსიდის აღმოჩენამ პრინციპულად შეცვალა ექსპერიმენტული კვლევის მიმართულება

მსოფლიოს მასშტაბით და ყურადღება მთლიანად იქნა გადართული ამ ახალი ფაქტორის როლისა და ფუნქციის დადგენისადმი სისხლის მიმოქცევის რეგულაციაში [Bredt, 1990; Iadecola, 1992; Dirnagl et al., 1993; Farac et al, 1994; Brian et al., 1996; Hudetz et al., 1996; Zoccoli, 2001]. ინტენსიური კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ აზოტის ოქსიდი არის ის ძლიერი ვაზოდლატატორი, რომელიც თავდაპირველად იდენტიფიცირებული იქნა, როგორც ენდოთელიუმ-დამოკიდებული რელაქსაციური ფაქტორი [Furchgott et al,1980]. ეხლა უკვე ცნობილია, რომ იგი აგრეთვე გამოიმუშავდება თავის ტვინშიც პერივასკულური ნერვების, გლიის, აქტიური ნეირონების მიერ და ამდენად შეუძლია ფართოდ აკონტროლოს სისხლის მიმოქცევის ინტენსივობა თავის ტვინშიც [Brian et al., 1996]. ზოგიერთ კვლევაში ნაჩვენებია იქნა, რომ აზოტის ოქსიდს მნიშვნელოვანი წვლილი შეაქვს სისხლძარღვთა ბაზალურ ტონუსში და ასევე მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ნახშირორჟანგით გამოწვეულ სისხლის მიმოქცევის მატებაში (Iadecola, 1992).

მნიშვნელოვანი როლი მიანიჭეს აზოტის ოქსიდს სისტემური ჰიპოქსიის (Hudetz et al, 1996; Pelligrino, 1993) და ჰიპოტენზიის პირობებშიც (Toyoda et al., 1997).

დადგენილია, რომ ორგანიზმში აზოტის ოქსიდი (NO) წარმოადგენს სასიგნალო მოლეკულას, რომელიც გარდა სისხლძარღვთა ტონუსის რეგულაციისა, ჩართულია სხვადასხვა ბიოლოგიური ფუნქციების განხორციელებაში, მათ შორისაა იმუნური სისტემის რეაქციები, და ნეიროტრანსმისია (Moncada et al., 1991; Bredt et al, 1992; Nathan, 1992; Knowles et al, 1994; Sessa, 1994; Sessa et al., 1994).

აზოტის ოქსიდი ლიპოფილურია, ტრანსცელულარული დიფუზიით იოლად აღწევს ინტრაცელულარულ სამიზნეებს, რითაც გარკვეულწილად ემსგავსება ჰორმონს (Murad, 1998). NO ხასიათდება ხანმოკლე სიცოცხლისუნარიანობით. ჟანგბადი აზოტის ოქსიდს ჟანგავს წყალსხნარში აზოტურ ანჰიდრიდამდე ნიტრიტის შემდგომი წარმოქმნით. თუ ჟანგბადისა და აზოტის ოქსიდის კონცენტრაცია შესაბამისად 20 და 1 მიკრომოლია, მაშინ აზოტის ოქსიდის ნახევარსიცოცხლის დრო დაახლოებით 500 წამია, მაგრამ *in vivo* პირობებში ეს მაჩვენებელი განისაზღვრება 5 წამის ოდენობით, რაც იმაზე მეტყველებს, რომ აზოტის ოქსიდი აქტიურ ურთიერთქმედებაშია უჯრედოვან კომპონენტებთან. ყველაზე დიდი სიჩქარით აზოტის ოქსიდი (NO) რეაგირებს სუპეროქსიდურ ანიონთან ( $O_2^-$ ) და გარდამავალ ლითონებთან: რკინისა და სპილენძის ჰემურ კომპლექსებთან, რკინაგოგირდოვან სტრუქტურებთან.

აზოტის ოქსიდის უმრავლესი უჯრედული ეფექტების გამოვლენა დამოკიდებულია NO და  $O_2^-$  კონცენტრაციათა თანაფარდობაზე, ვინაიდან ბევრ ჯგუფზე მოქმედებს არა უშუალოდ აზოტის ოქსიდი, არამედ პეროქსინიტრიტი, რომელიც არის ბევრად უფრო აქტიური და პოტენციურად უფრო ტოქსიური შენაერთი ვიდრე ცალ-ცალკე აღებული NO და  $O_2^-$ . გარკვეულ პირობებში, მაგალითად, ციტოკინების მოქმედებისას, როდესაც უჯრედებში აქტიურად მიდის თიოლების და რკინაგოგირდოვანი ცენტრების ჟანგვა, ჭარბობს აზოტის ოქსიდის ციტოტოქსიური მოქმედება. მაგრამ



თუ შეიცვალა კონცენტრაციების ბალანსი, ანუ თუ აზოტის ოქსიდის კონცენტრაცია მნიშვნელოვნად აჭარბებს  $O_2$ -ის კონცენტრაციას, მაშინ ხდება პეროქსინიტრიტის აღდგენა  $NO_2$ -მდე და ამ პირობებში  $NO$  მოქმედებს უკვე როგორც ანტიოქსიდანტი, რომელიც იცავს უჯრედებს ჟანგბადის აქტიური ფორმების ციტოტოქსიური მოქმედებისგან (Beckman et al., 1994; Wink et al., 1997; Brune et al., 1995).

გარდა მაღალი ქიმიური აქტივობისა, აზოტის ოქსიდის, როგორც სასიგნალო მოლეკულის მნიშვნელობა, განისაზღვრება მისი სწრაფი დიფუზიის უნარითაც. თანახმად არსებული მონაცემებისა (Malinski et al., 1993) აზოტის ოქსიდი მის მასინთეზირებელი უჯრედისგან საკმარისად შორს და სწრაფად ვრცელდება. სინთეზის დაწყებიდან დაახლოებით ორი წამის შემდეგ მასინთეზირებელი უჯრედისგან 100 მკმ დაცილებით აზოტის ოქსიდის კონცენტრაცია წონასწორული მნიშვნელობის ნახევარს შეადგენს (Lancaster et al., 1994). წარმოქმნის ადგილიდან 160 მკმ დაცილებით (რაც დაახლოებით რვა უჯრედული დიამეტრის ტოლია) სინთეზის მუდმივი დონის შენარჩუნების პირობებში აზოტის ოქსიდის კონცენტრაცია კლებულობს ორჯერ (Lancaster et al., 1994).

ტრადიციული ნეიროტრანსმიტერებისაგან განსხვავებით  $NO$  არ გროვდება ნერვული დაბოლოებების სინაფსურ ვეზიკულებში და გამოიყოფა სინაფსურ ნაპრალში არა ეგზოციტოზის მექანიზმის გზით.  $L$ -არგინინის  $L$ -ციტრულინად კატალიზურად გარდაქმნის თანაპროდუქტის ფერმენტ  $NO$ -სინთაზას ( $NOS$ ) საშუალებით  $NO$ -ს

მოლეკულა სინთეზირდება ფიზიოლოგიური მოთხოვნილების მიხედვით (Burnett, 1997).

აღმოჩნდა, რომ უჯრედში არსებობს NOS ჯგუფის ფერმენტები, რომლებიც შეიცავენ ნეირონალურ (nNOS), ენდოთელურ (eNOS) და ინდუცირებად (iNOS) იზოფორმებს. ისინი განსხვავდებიან მოლეკულური, ბიოქიმიური და ფარმაკოლოგიური თავისებურებებით (Knowles et al, 1994; Sessa, 1994).

კონსტიტუციური NOS-ის იზოფორმები (eNOS და nNOS) ჩვეულებრივ არსებობენ ენდოთელურ უჯრედებში და ნეირონებში და აქტივდებიან კალციუმის, კალციუმ-დამაკავშირებელი ცილა კალმოდულინის, ჟანგბადის თანაარსებობისას და იშლებიან ნიკოტინამიდ ფოსფატამდე, მაშინ როცა არგინინის დერივატები ჩვეულებრივ აინჰიბირებენ მათ კატალიზურ აქტივობას. კონსტიტუციური იზოფორმები, უჯრედშიდა კალციუმის დონის გაზრდამდე (შეესაბამება  $Ca^{2+}$  კონცენტრაცია – 0,4mM) არიან არააქტიურ მდგომარეობაში. გაზრდის შედეგად კალმოდულინი დაუკავშირდება კალციუმს და კალციუმ-კალმოდულინის კომპლექსი უკავშირდება და ააქტივებს NOS-ს. უკვე შემდეგ NO სინთეზირდება და მცირე რაოდენობით გამოიყოფა, მანამ სანამ შემცირდება კალციუმის დონე. აზოტის ოქსიდის ასეთი პერიოდული წარმოქმნით ხდება სიგნალების გადაცემა. ამის საწინააღმდეგოდ, ინდუცირებადი NOS, იყენებს რა ტეტრაჰიდრობიოპროტეინს, როგორც მის მთავარ კოფაქტორს, ჩვეულებრივ დაკავშირებულია მაკროფაგებთან და იმუნური ფუნქციის სხვა უჯრედებთან. ინდუცირებადი NOS-ის

საშუალებით NO მუდმივად სინთეზირდება დიდი (1000-ჯერ მეტი) ოდენობით იმ უჯრედებში, რომლებიც ირგვლივ მყოფი უჯრედებისათვის პათოლოგიურს წარმოადგენენ, ანუ ბაქტერიებსა და პარაზიტებში (Burnet, 1997). iNOS-ის აქტივაციისას NO-ს წარმოქმნა მკვეთრად იზრდება და მაქსიმალურ მნიშვნელობას აღწევს საათების შემდეგ (Меньшикова и др., 2000).

მრავალი ფაქტორი, ისეთი როგორცაა ოქსიჰემოგლობინისა და პეროქსიდული ანიონის ნაკლებობა, ჰიპოქსია, კალციუმის დაბალი შიგაუჯრედული მარაგი და ექსტრემალური ტუტე-მჟავური პირობები, შეიძლება წარმოადგენდეს NO-ს წარმოქმნისა და აქტივობის ხელის შემშლელ ფაქტორს (Sessa, 1994; Moncada, 1992).

NOS-ის გენის ექსპრესია შესაძლოა გამოვლინდეს კოფაქტორებზე მოთხოვნებით და სხვადასხვა სასიგნალო გზების ურთიერთქმედებით (Sessa, 1994). მისი მარეგულირებელი ზეგავლენების რიცხვში შედის განსაზღვრული ზრდის ფაქტორები, ციტოკინებისა და ტრანსკრიპციის ფაქტორები, ასევე მექანიკური ფაქტორები, როგორცაა ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ფენომენი, რომელიც განსაზღვრავს ენდოთელური NOS-გენის ექსპრესიას.

ჟანგბადის აქტიური ნაერთებიც ახდენენ გავლენას NOS-ის აქტივობაზე. დადგენილია, რომ თავის ტვინში L-არგინინსაგან NO-ს წარმოქმნის პროცესში, რომელიც კატალიზდება iNOS-ის ციტოლიზური იზოფორმით, მონაწილეობენ სუპეროქსიდ ანიონი, წყალბადის ზეჟანგი და ჰიდროქსილ რადიკალი (McCell et al., 1989; Claney et al., 1992; Mittal, 1993).

პოსტულირებული იქნა NO-ს გავლენა NOS-ის აქტივობის უშუალო უკუკავშირის ინჰიბიციაზე, ენზიმის ჰემის ნაწილთან ურთიერთქმედებით.

NO-ს ძირითად ბიოქიმიურ ფუნქციას წარმოადგენს მეორადი სასიგნალო მოლეკულის 3',5'-ციკლური გუანოზინ მონოფოსფატის (cGMP) შიგაუჯრედული წარმოქმნის სტიმულირება (Moncada et al., 1991; Bredt et al, 1992, Nathan, 1992; Knowles et al, 1994; Sessa, 1994). NO-ს ეფექტს, დაუკავშირდეს გუანილატციკლაზას ჰემის ნაწილს, მოსდევს მისი ლოკალური წარმოქმნა და დიფუზია. ის იწვევს გუანილატციკლაზას გააქტივებას, რომელიც შემდგომში გუანოზინ-5'-ტრიფტოფანიდან აკატალიზებს cGMP-ს წარმოქმნას. უფრო მეტად, ვიდრე ციკლური ნუკლეოტიდი 3',5' - ციკლური ადენოზინ მონოფოსფატი (cAMP), cGMP ამოდულირებს სხვადასხვა უჯრედშიდა ფუნქციებს გლუვი კუნთების მნიშვნელოვან რელაქსაციისა და სისხლის ნაკადის მნიშვნელოვანი მატების გზით (Burnet, 1997).

NO-სათვის დამატებით ბიოქიმიურ ფუნქციებს შეადგენს ურთიერთობა ჰემოგლობინთან, სისხლის შრატის ალბუმინთან, არაჰემურ რკინა-გოგირდოვან ცილებთან და მათთან სტაბილური კომპლექსების შექმნა, რაც თავის მხრივ იწვევს NO-ს ბიოლოგიური ეფექტების გავრცელებას სისხლძარღვებზე.

NO გამოიყოფა ენდოთელიუმში და მიგრირებს სისხლძარღვთა კედლის გლუვკუნთოვან უჯრედებში, იწვევს რა მათ მოდუნებას და ამგვარად, NO წარმოადგენს ბუნებრივ მიორელაქსანტს, რომლის

“სამიზნე” არის სისხლძარღვთა კედლის კუნთი. ნაჩვენებია, რომ ენდოთელური NOS გენის გამოთიშვას მივყავართ მკვეთრ ჰიპერტენზიამდე. ადამიანში NO-სინთაზას დეფექტებს გენში მივყავართ ათეროსკლეროზამდე.

ფიზიოლოგიურ პირობებში, როგორც ცნობილია ენდოთელიუმში წარმოქმნილი NO მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სისხლის მიმოქცევის რეგულაციასა და აუტორეგულაციაში (Kobari et al., 1994), ორგანოში მეტაბოლიზმისა და სისხლის ნაკადის შეუღლებაში (Bicher, 1973; Tanaka, 1996), წარმოადგენს ნოციციტების, თერმოგენეზის, ყნოსვის მედიატორს (Brett et al., 1990; Lancaster, 1992), მონაწილეობს ასევე ნეიროტრანსმისიისა და მეხსიერების ფორმირებაში, ნეიროენდოკრინული ფუნქციების მოდულაციაში და ქცევით აქტივობაში (Szabo, 1996). დღეისათვის მას განიხილავენ სისხლძარღვების ენდოთელიუმ-დამოკიდებული რელაქსაციის განმახორციელებელ ფაქტორად.

ცენტრალურ და პერიფერიულ ნერვულ სისტემაში აზოტის ოქსიდის წყაროს წარმოადგენს არაქოლინერგული ნერვები, გლუტამატური ნეირონები, აგრეთვე სისხლძარღვების ენდოთელური უჯრედები, მიკროგლიის უჯრედები და ასტროციტები (Lancaster, 1993). იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდების გამოყენებით დაადგინეს nNOS-ის ყველაზე მაღალი აქტივობა ნათხემის გაემ-ერგულ უჯრედებში და ასტროციტებში. NOS-ის ფერმენტული აქტივობის უფრო დაბალი დონე აღმოჩენილია ჰიპოთალამუსში, შუა ტვინში, სტრიატუმში, თავის ტვინის ქერქის ნეირონებში. ჰიპოკამპის

პირამიდულ ნეირონებში აღმოჩენილია ენდოთელური NO-სინთაზას – eNOS-ის მნიშვნელოვანი კონცენტრაცია (Меньшикова, 2000; Баикатова и др,1998).  $Ca^{2+}$  დამოკიდებული ინდუცირებადი NO-სინთაზა ნორმალურ თავის ტვინში აღმოჩენილი არ იყო (Sinz et al., 1999).

NO დიდი რაოდენობით წარმოიქმნება ხანგრძლივი დროის განმავლობაში და შეზღუდულია მხოლოდ სუბსტრატის და კოფაქტორის რაოდენობით. ისევე, როგორც iNOS-ის მიერ პროდუცირებული NO ავლენს ტოქსიკურ თვისებებს, შესაძლოა პეროქსინიტიტის და მისი მეტაბოლიტების ტოქსიკურობის გამო (Iadecola et al., 1995). ამის საწინააღმდეგოდ ექსპერიმენტები ალერგიული ენცეფალიტების იმუნოდამოკიდებული დაზიანების და ცნს-ის ინფექციების მოდელზე მეტყველებენ iNOS-ის პროტექციული როლის შესახებ.

ენდოთელური NO-სინთაზას მიერ წარმოქმნილი NO, ტვინის ტრავმული დაზიანების და ფოკალური ისქემიის მოცულობაში, სისხლის ნაკადის გაზრდის შედეგად იწვევს მდგომარეობის გაუმჯობესებას (De Witt et al., 1997; Huang et al., 1996). პირიქით, ნეირონული NO-სინთაზას (nNOS) მიერ წარმოებულმა NO-მ, ისქემიური ან ტოქსიკური ინსულტის შემდეგ, შეიძლება გამოიწვიოს ნეირონების დაზიანება (Huang et al., 1994; Shulz et al., 1995).

რამოდენიმე ჰიპოთეზა იყო მოწოდებული NO-ს წარმოქმნასა და მეტაბოლიზმზე თვით ჰიპოქსიის უშუალო გავლენის ასახსნელად. ჰიპოქსია იწვევს შიგაუჯრედული თავისუფალი  $Ca^{2+}$ -ის და  $Ca^{2+}$  -

დამოკიდებული NO-სინთაზის გაზრდას (Luckhoff et al., 1986; Busse et al, 1990). ის ასევე თრგუნავს პეროქსიდული იონების გენერაციას, რომელიც იწვევს NO-ს ინაქტივაციას (Rubanyi et al ,1986). ანოქსიის მდგომარეობაში NO-ს პროდუქცია არის დათრგუნული, რადგან NO-ს სინთეზი საჭიროებს ჟანგბადის მოლეკულების თანაარსებობას (Palmer et al., 1988). Pohl და Busse-მ (Pohl et al, 1989) უჩვენეს, რომ ჰიპოქსია ( $PaO_2=24\pm 8\text{mm.Hg}$ ) ასტიმულირებს NO-ს გამოყოფას სისხლძარღვებიდან და ენდოთელური უჯრედების კულტურებიდან. აღსანიშნავია, რომ  $PaO_2=36-37\text{ mm Hg}$  ჰიპოქსიის დროსაც ხდება NO-ს სინთეზი და გამოყოფა, როგორც Pohl და Busses-ს შემთხვევაში, თუმცა ენდოთელური უჯრედების ან  $Ca^{2+}$ -ის და სუპეროქსიდ ანიონების როლი ჯერ კიდევ საჭიროებს გარკვევას (Ishimura et al.,1996).

დადგენილია, რომ ჟანგბადის და აზოტის რეაქციული სახეობები ჩართული არიან სხვადასხვა მწვავე და ქრონიკული ანთებითი პროცესების პათოგენეზში. კერძოდ, აზოტის ოქსიდს ხშირად შეუძლია გამოიწვიოს უარყოფითი მოქმედება ანთებით ქსოვილზე, რომელიც მანიფესტირდება გაუარესებული ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ვაზოდილატაციით (Suzuki et al., 2000)., ბირთვული ტრანსკრიპციული ფაქტორების აქტივაციით, ანთებითი ციტოკინების შესაბამისი პროდუქციით (Flohe et al., 1997), ლეიკოციტების მობილიზაციით და აქტივაციით (Kubes et al., 1991), აჩქარებული აპოპტოზით (Zhai et al., 2000) და პარენქიმული უჯრედების ნეკროზით (McKenzie et al., 1997). არაისქემიურ ცდებში

ნაჩვენები იყო, რომ ეპითელიური ნეკროზი და/ან აპოპტოზი კორელირებს აზოტის ოქსიდის დისრეგულაციასთან (Elliot et al., 2000). ამავე ნაშრომში ნაჩვენები იყო, რომ ლორწოვანი გარსის ადრეული ნეკროზი ვითარდება ლიპოპოლისაქარიდებით-ინდუცირებულ ანთების და მიკროცირკულაციის მოშლის შედეგად, ხოლო აზოტის ოქსიდის როლი გამოკვეთილია უფრო მოგვიანო სტადიაზე - ეპითელიური აპოპტოზის დროს.

ამგვარად აზოტის ოქსიდის ვაზოდილატაციური ფუნქციის შესახებ ჩვენ შეგვიძლია ვთქვათ, რომ NO-ს ქიმიური ბუნება მას უნარს აძლევს დიფუზიის გზით სწრაფად მიაღწიოს სამიზნე უჯრედებამდე, გააქტიუროს ციტოზოლური ფერმენტი - გუანილატ ციკლაზა და ამგვარად გამოიწვიოს ციკლური გუანოზინ მონოფოსფატის (cGMP) ფორმირება (Moncada et al., 1991; Lincoln, 1989). ეს ნუკლეოტიდი კი პროტეინკინაზა G-ს აქტივაციის გზით ასტიმულირებს Ca-ATPაზას, სისხლძარღვოვან გლუვ კუნთებში ამცირებს უჯრედშიდა  $Ca^{2+}$  და ამის შედეგად ვითარდება ვაზორელაქსაცია (Persson, 1991; Popescu et al., 1985).



თავი მეორე

## 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 ( $N^{\omega}$ -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 (არტიკაინის 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 0,03-0,04 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 0,03-0,04 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 არტიკაინის 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°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 8-არხიან ელექტროენცეფალოგრაფზე.

***ადგილობრივი სისხლის ნაკადის გამზომი ელექტროდის ფიქსირება.***

ქლორალ ჰიდრატის ნარკოზის ჩატარების შემდეგ ვირთაგვას ვათავსებდით ზურგზე, თავს ვაფიქსირდებდით ექსპერიმენტული მაგიდის სამაგრებით, ხოლო გაღებული ყბების იმობილიზაცია კეთდებოდა უჟანგავი ფოლადის 1,5-2სმ სიგრძის ღეროთი, რომელიც აკრილის მეშეობით დროებით ფიქსირდებოდა ზედა და ქვედა ყბებს შორის. სისხლის ნაკადის გამზომი ელექტროდის ჩაყენებას სათანადო ქსოვილში ვახდენდით ელექტროდის ვერტიკალური მდგომარეობის შერჩევით, ქსოვილის მინიმალური დაზიანებით, დამატებითი ფიქსატორების გარეშე. ძალიან წვრილი (15მკმ) გამომყვანი ოქროს მავთულები არ ზღუდავდა ელექტროდის მოძრაობას ქსოვილთან ერთად სუნთქვის რიტმში, რაც დიდად ამცირებდა მოძრაობასთან დაკავშირებული არტეფაქტების წარმოქმნას.

რეფერენტული ელექტროდები მჭიდროდ ფიქსირდებოდა კარგად გაპარსული ყურის ზედაპირზე.

***ადგილობრივი სისხლის ნაკადის გაზომვა***

ადგილობრივი სისხლის ნაკადის გასაზომად ვიყენებდით წყალბადის კლირენსის მეთოდს (Auckland et al., 1964). ამ მეთოდს

საფუძვლად უდევს პოლაროგრაფიული ანალიზის პრინციპი, რაც მდგომარეობს ვოლტ-ამპერული მრუდის ანუ პოლაროგრამის მიხედვით, ელექტროქიმიურ რეაქციაში შესული ნივთიერების კონცენტრაციის განსაზღვრაში.

პოლაროგრაფიული მოწყობილობის უმარტივესი სქემა უზრუნველყოფს კათოდსა და ანოდს შორის პოტენციალთა სხვაობას და წრედში დენის ძალის რეგისტრაციას გალვანომეტრის მეშვეობით. დამხმარე ელექტროდი, ინდიკატორულ ელექტროდთან შედარებით დიდი ზედაპირის გამო, პრაქტიკულად არ პოლარიზდება.

თუ ინდიკატორული ელექტროდის მიმდებარე არეში არსებობენ დაჟანგვის ან აღდგენის უნარის მქონე იონები, მაშინ მასზე გარკვეული პოტენციალის (ე.წ. დაჟანგვის ან აღდგენის პოტენციალის) მოდების შემთხვევაში, იონები იწყებენ განმუხტვას და წრედში წარმოიშობა დენი, რომლის აღრიცხვა ხდება გალვანომეტრით.

სისხლის ნაკადის გაზომვის პრინციპი მდგომარეობს შესასწვლ ქსოვილში წინასწარ შეყვანილი ბიოლოგიურად ინდიფერენტული ქიმიური ნივთიერებების გამორეცხვის (კლირენსის) მრუდის რეგისტრაციაში. ამ ინდიკატორების კლირენსის სიჩქარე ბიოლოგიურ ქსოვილში მისი გარკვეულწილად გაჯერების შემდეგ განისაზღვრება სარეგისტრაციო უბანში ქსოვილური სისხლის ნაკადის ინტენსივობით. ინდიკატორის შეყვანა შესაძლებელია, როგორც ინჰალაციის, ისე ინტრაარტერიული ინექციის გზით.

ქსოვილში სისხლის ნაკადის გათვლა წარმოებს კლირენსის მრუდის მიხედვით. გათვლის მეთოდმა მიიღო “საწყისი დახრის” მეთოდის სახელწოდება და პრაქტიკაში ბევრი მეცნიერის მიერ იქნა გამოყენებული (Демченко, 1976).

რადიაქტიულ გაზებთან ერთად ინდიკატორად წარმატებით გამოიყენება წყალბადი. ის ინერტული გაზია, ნორმალურ პირობებში ქსოვილი არ შეიცავს მას, დიფუზიით ადვილად გადის კაპილარის კედლებში, ხოლო მისი კლირენსის სიჩქარე რეგისტრირდება პლატინის ელექტროდით (Aukland et al., 1964; Fieschi, Bozao, Agnoli, 1965; Haining, 1968; Демченко, Буров, 1971). პოლაროგრაფიული დენის სიდიდე წრფივადაა დამოკიდებული წყალბადის კონცენტრაციაზე გასაზომ არეში. წყალბადის რეგისტრაციისათვის საჭირო ელექტრული წრედი შედგება 100მკმ დიამეტრის პლატინის ინდიკატორული ელექტროდისაგან, Ag/AgCl-ის ინდიფერენტული (დამხმარე) ელექტროდისაგან და სარეგისტრაციო ხელსაწყოსაგან (ჩვენ ვიყენებდით Universal Polarograph OH-105 Radelkis, Budapest). პოლარიზაციის დენი ექსპერიმენტში ტოლი იყო +0,2 - +0,25ვ.

როგორც უკვე აღინიშნა ქსოვილის წყალბადით გაჯერება შეიძლება მოხდეს ორი გზით, არტერიული სისხლის მიმოქცევის სისტემაში წყალბადით გაჯერებული ფიზიოლოგიური ხსნარის შეყვანით ან წყალბადის შემცველი აიროვანი ნარევის ინჰალაციით. პირველი მეთოდი უფრო ზუსტად პასუხობს კლირენსის მეთოდის თეორიულ მოთხოვნებს, მაგრამ ცდებში ცხოველებზე, განსაკუთრებით მცირე ზომის ცხოველებზე მისი გამოყენება ძნელია.

სასუნთქ ჰაერში 2-6%-იანი წყალბადის გამოყენება ტექნიკურად უფრო მარტივია და ამ მეთოდით სარგებლობს მკვლევართა უმრავლესობა (Демченко, 1976). ზოგჯერ პლატინის ელექტროდის მგრძობელობა ქვეითდება ელექტროდების “მოწამვლის” და მათ ირგვლივ ჰემატომების გაჩენის გამო, ამიტომ შესაძლებელია გამოვიყენოთ მაღალი კონცენტრაციის წყალბადის ინჰალაცია 2-3 ჩასუნთქვის განმავლობაში. ეს მეთოდი ახდენს ინტრაარტერიული ინექციის იმიტირებას და მისი ეფექტურობა ნაჩვენებია იქნა  $Xe^{133}$  მაგალითზე. წყალბადის კლირენსის მეთოდი გამოიყენება როგორც მწვავე, ისე ქრონიკულ ექსპერიმენტებში. გამოთვლის შედეგები გამოირჩევა მაღალი სიზუსტით, მაგრამ ქრონიკულ ცდებში ელექტროდის ჩანერგვიდან I დღეში ადგილი აქვს სისხლის ნაკადის რეგისტრირებული სიდიდეების თანდათან დაქვეითებას დროში, რაც გამოწვეულია ელექტროდის ირგვლივ შემაერთებელქსოვილოვანი კაფსულის ფორმირებით (Демченко, 1976). აღმოჩნდა, რომ ამ მოვლენის თავიდან ნაწილობრივ ასაცილებლად საჭიროა მცირე ზომის ელექტროდების გამოყენება (50-100მკმ).

ითვალისწინებენ რა კლირენსის მრუდის პოლიექსპონენციალურ ხასიათს, თვლიან, რომ ქსოვილი, რომელშიც ხდება სისხლის ნაკადის გაზომვა, შედგება რამოდენიმე ჰომოგენური დამოუკიდებელი უბნისაგან და ამდენად კლირენსის მრუდს განიხილავენ, როგორც რამდენიმე ექსპონენტის სუპერპოზიციას.



ჟანგბადისადმის მგრძობელობის შემცირების მიზნით, ავტორთა ჯგუფი იძლევა რეკომენდაციას +250მვ-ის ნაცვლად საპოლარიზაციო ძაბვა გაიზარდოს +650მვ-მდე (Kobrine et al., 1975; Rosenblum, 1977).

ყოველივე ამის მიუხედავად, დადგენილია, რომ სხვა მეთოდებით (რადიოიზოტოპური, რადიაქტიური, მიკროსფეროების შეყვანა და სხვა) მიღებული მონაცემები არ განსხვავდება წყალბადის კლირენსის მეთოდით მიღებული მონაცემებისგან.

პირის ღრუს ქსოვილების წყალბადით გასაჯერებლად ჩვენს მიერ გამოყენებულ იქნა წყალბადის მაღალი კონცენტრაციები, ხოლო ჰემატომის თავიდან ასაცილებლად – ტეფლონით დაფარული პლატინის 60მკმ დიამეტრის ელექტროდი. ელექტროდს მიეწოდებოდა დადებითი პოტენციალი +250მვ, რაც უზრუნველყოფდა პოლაროგრაფიული დენის ხაზოვან დამოკიდებულებას გასაზომ გარემოში წყალბადის კონცენტრაციაზე (Young, 1980).

### ***ფარმაკოლოგიური პრეპარატები და მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი***

ჩვენს ცდებში გამოიყენებოდა Research Biochemicals International (RBI; Natick, MA) მიერ გამოშვებული N-ნიტრო-L-არგინინ მეთილესტერის L იზომერი (L-NAME) და L-არგინინი. ინტრავენურად და ინტრაპერიტონეალურად შესაყვანი ხსნარები მზადდებოდა უშუალოდ ცდის წინ.

მიღებული შედეგების სტატისტიკური დამუშავება ტარდებოდა ცვლადთა ანალიზის (ANOVA) პროგრამული პაკეტით, რომლის

რეალიზაცია ხორციელდებოდა კომპიუტერული პროგრამის EXCEL-ის მეშვეობით. სხვაობათა სტატისტიკური სარწმუნობა მოწმდებოდა სტიუდენტის  $t$ -კრიტერიუმით, როგორც ჯგუფური, ისე დაწყვილებული მონაცემებისათვის.

## თავი მესამე

### მიღებული შედეგები

ცდების პირველი სერიის ცხოველთა პირველ ჯგუფში მიღებული შედეგები შეჯამებულია პირველ ცხრილში და სურათებზე 1 და 2. როგორც ვხედავთ 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.

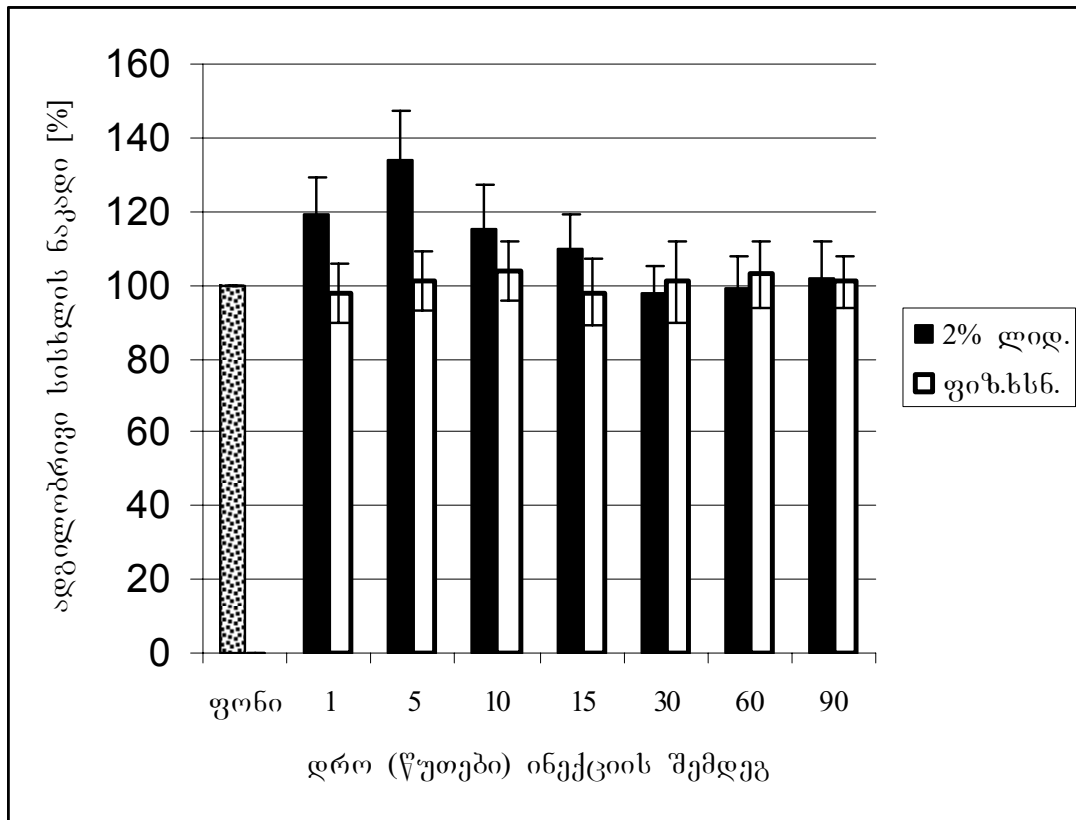
ცდების ამავე სერიის ცხოველთა მეორე ჯგუფში ლიდოკაინთან ერთად გამოყენებული იყო ადრენალინი (1:100000). ამ ჯგუფზე მიღებული შედეგები (ცხრილი 2, სურათი 3) მოწმობენ, რომ 2%-ანი ლიდოკაინის ადრენალინთან ერთად ინექციამ გამოიწვია ადგილობრივი სისხლის ნაკადის მკვეთრი შემცირება ინექციის პირველსავე წუთიდან. მისმა მინიმალურმა 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. 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

ცხრილი 1

ვირთაგვის ქვედა ყბის ღრძილში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილება 2%-ანი ლიდოკაინის (სუფთა სახით) და 2%-ანი ლიდოკაინის ადრენალინთან ერთად (1:100000) ინექციის შემდეგ

ექსპერიმენტის პირობები	ფონური მაჩვენებ.	ღრძილში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის მაჩვენებლები [მლ/100გ/წთ] საკონტროლო (მარცხენა მხარე) და ექსპერიმენტული (მარჯვენა მხარე) გაზომილი შესაბამისი ხსნარის ინექციიდან დროის სხვადასხვა მონაკვეთში													
		1 წთ		5 წთ		10 წთ		15 წთ		30 წთ		60 წთ		90 წთ	
		მარჯვ.	მარცხ.	მარჯვ.	მარცხ.	მარჯვ.	მარცხ.	მარჯვ.	მარცხ.	მარჯვ.	მარცხ.	მარჯვ.	მარცხ.	მარჯვ.	მარცხ.
2%-ანი ლიდოკაინი მარჯვ. მხარეს ფიზ.ხსნ. – მარცხ. მხარეს (n=6)	82.2±9.4	98.3±8.7	81.2±7.3	110.7±11.5	83.7±6.7	95±9.9	85.5±6.7	90.6±8.2	80.7±7.7	80.9±6.4	83.7±9.1	81.5±7.8	85.4±7.9	84.4±8.1	83.6±6.3
2%-ანი ლიდოკაინი + ადრენალინი მარჯვ. მხარეს ფიზ.ხსნ – მარცხ. მხარეს (n=6)	86.8±7.3	61.6±6.8	84.3±6.4	28.8±4.1	87.7±9.9	30.5±4.8	85.4±6.9	34.5±5.1	83.7±6.8	52.4±5.7	85.9±6.8	88.6±7.1	83.4±6.4	84.5±7.8	84.7±5.5

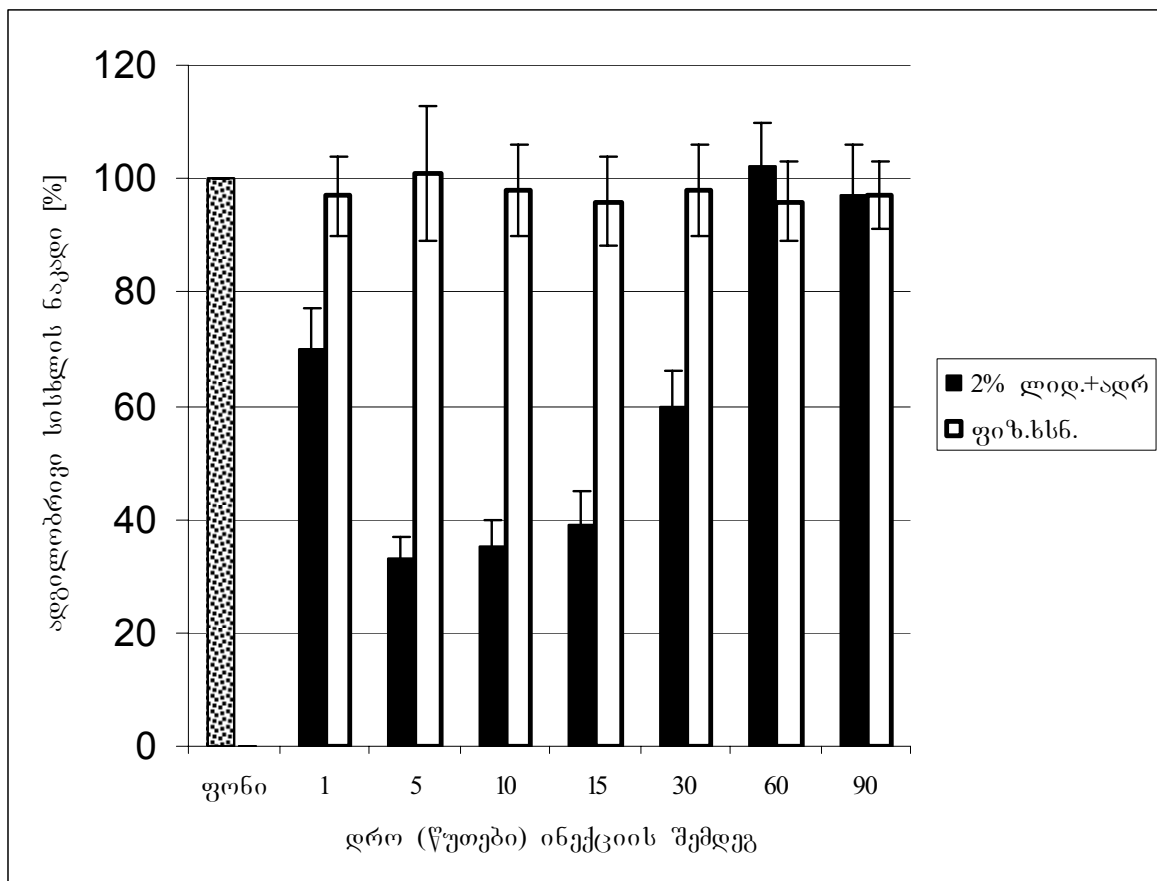


სურათი 1. ღრძილში 2%-იანი ლიდოკაინის ინექციით გამოწვეული ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილება

ცხრილი 2

ვირთაგვის ქვედა ყბის ღრძილში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილება ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერის (L-NAME) ფონზე 2%-ანი ლიდოკაინის ადრენალინთან ერთად (1:100000) ინექციის შემდეგ

ადგილობრივი სისხლის ნაკადის გამზომი ელექტროდის ლოკალიზაცია	ღრძილში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის მაჩვენებლები								
	ფონური მნიშვნელობა	L-NAME-ს შეყვანიდან 15 წუთის შემდეგ	2%-ანი ლიდოკაინისა და ადრენალინის (მარჯვენა მხარე) და ფიზიოლოგიური ხსნარის (მარცხენა მხარე) ინექციიდან დროის სხვადასხვა მონაკვეთებში						
			1წთ	5წთ	10წთ	15წთ	30წთ	60წთ	90წთ
მარჯვენა (ექსპერიმენტული) მხარე	91.4±9.3	88.3±7.6	62.3±7.3	25.2±4.4	15.6±4.0	20.4±5.3	18.6±4.8	42.1±6.2	51.3±6.8
მარცხენა (საკონტროლო.) მხარე	89.6±9.1	84.1±8.5	82.2±8.8	83.7±7.5	85.2±8.1	80.9±7.6	83.4±6.9	86.4±5.7	88.5±9.4



სურათი 2.

ღრძილში 2%-იანი ლიდოკაინის ადრენალინთან ერთად (1:100000) ინექციით გამოწვეული აღგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილება



ცხოველთა პირველ ჯგუფში საშუალოდ იყო სინდიის სვეტის 90მმ-ის დონეზე და მეორე ჯგუფში 95მმ-ის ფარგლებში.

ცდების მეორე სერია ჩატარდა კვლავ ცხოველების ორ ჯგუფზე. პირველი სერიის მე-2 ჯგუფის ცხოველებისაგან განსხვავებით ლიდოკაინის და ადრენალინის შეყვანამდე მეორე 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 (300მგ/კგ).

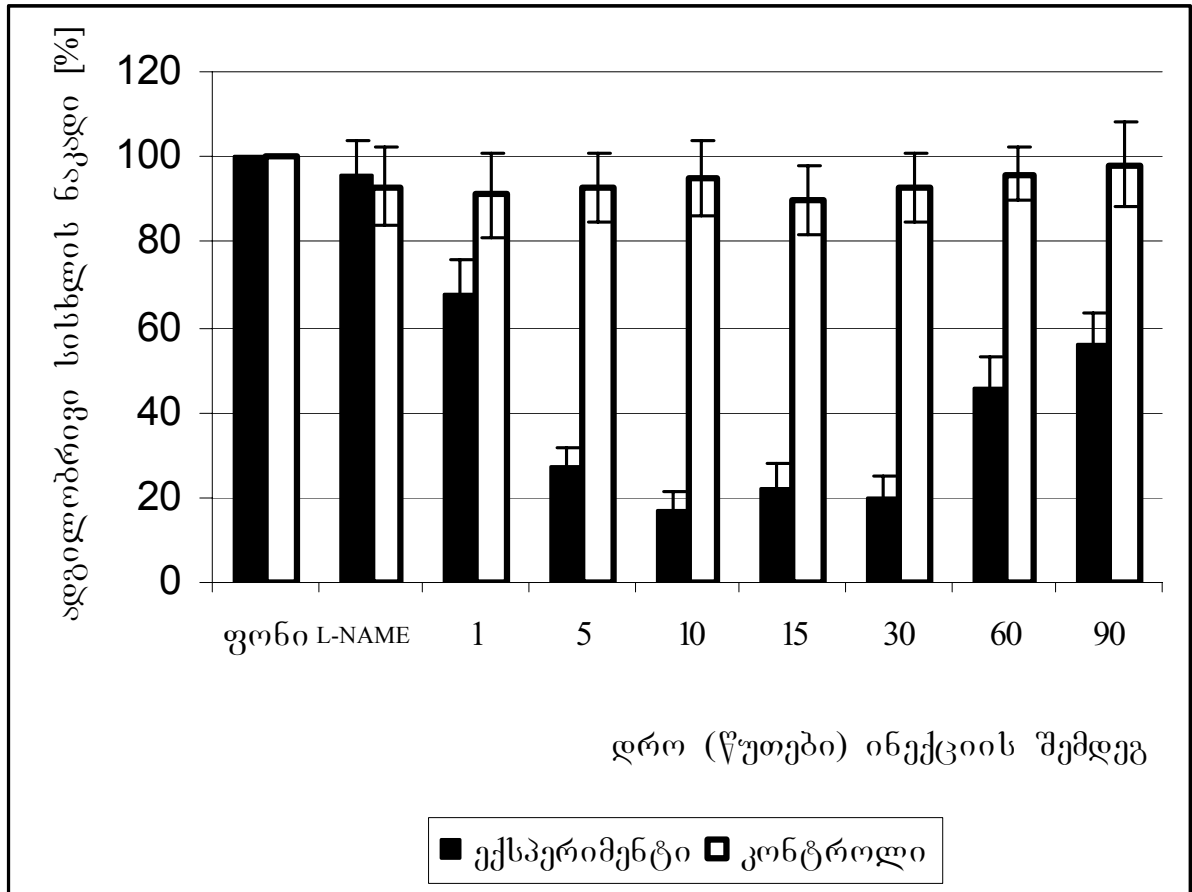
ცდების ამ სერიაში მიღებული შედეგები (ცხრილი 3 და 3; სურათები 3 და 4) განსხვავდება პირველ სერიაში მიღებული შედეგებისგან. კერძოდ, პირველ ჯგუფში L-NAME-ს შეყვანამ თუმცა არ შეცვალა ლიდოკაინის და ადრენალინის ინექციით გამოწვეული ადგილობრივი სისხლის ნაკადის მკვეთრი შემცირების დინამიკა, მაგრამ მინიმალურმა დონემ ამ შემთხვევაში მიაღწია საწყისი მნიშვნელობის 17-18 პროცენტს და ამასთან ერთად, რაც მთავარია, სისხლის ნაკადის აღდგენის ინტენსივობა მკვეთრად შემცირდა და გახანგრძლივდა დროში. ინექციიდან 90-ე წუთზე იგი შეადგენდა 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 (სურათი 5).  
შეიძლება ითქვას, რომ შედეგები, მიღებული პირველი და მეორე

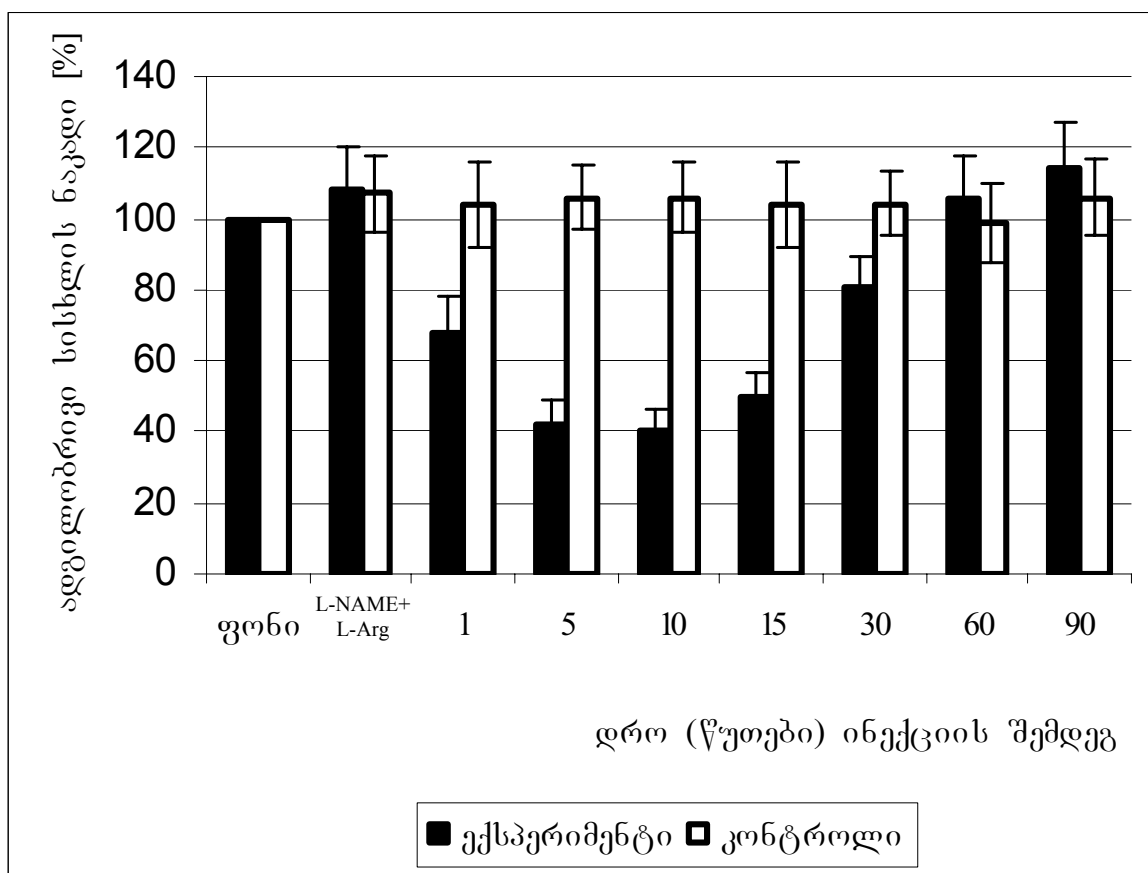
ცხრილი 3

ვირთაგვის ქვედა ყბის ღრძილში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილება ნიტრო-L-არგინინ მეთილ ესტერის (L-NAME) და L-არგინინის მოქმედების ფონზე 2%-ანი ლიდოკაინის ადრენალინთან ერთად (1:100000) ინექციის შემდეგ

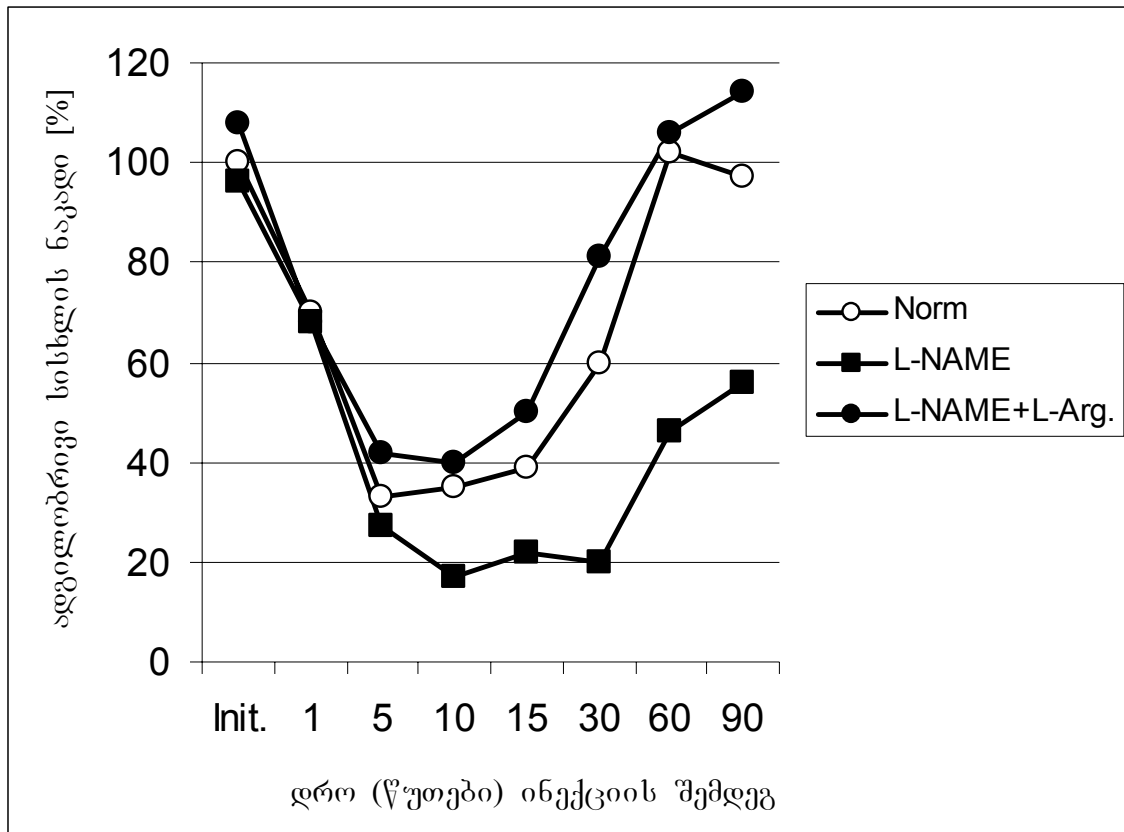
ადგილობრივი სისხლის ნაკადის გამზომი ელექტროდის ლოკალიზაცია	ღრძილში ადგილობრივი სისხლის ნაკადის მაჩვენებლები								
	ფონური მნიშვნელობა	L-NAME-ს და L-არგინინის შეყვანის შემდეგ	2%-ანი ლიდოკაინისა და ადრენალინის (მარჯვენა მხარე) და ფიზიოლოგიური ხსნარის (მარცხენა მხარე) ინექციიდან დროის სხვადასხვა მონაკვეთებში						
			1წთ	5წთ	10წთ	15წთ	30წთ	60წთ	90წთ
მარჯვენა (ექსპერიმენტული) მხარე	83.2±7.4	90.2±10.2	57.3±8.2	35.1±5.3	39.7±6.2	49.4±7.2	67.7±8.2	88.6±9.8	95.3±10.5
მარცხენა (საკონტროლო.) მხარე	80.6±10.1	86.5±9.4	84.1±9.7	85.8±7.7	85.9±8.7	83.9±9.5	84.3±7.7	80.4±8.6	81.2±9.3



სურათი 3. ღრძილში 2%-იანი ლიდოკაინის ადრენალინთან ერთად (1:100000) და ფიზიოლოგიური ხსნარის ინექციით გამოწვეული ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილება ინტრავენურად შეყვანილი ნიტრო L -არგინინ მეთილ ესტერის (LNAME) ფონზე.



სურათი 4. ღრძილში 2%-იანი ლიდოკაინის ადრენალინთან ერთად (1:100000) და ფიზიოლოგიური ხსნარის ინექციით გამოწვეული ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილება ინტრავენურად შეყვანილი ნიტრო L-არგინინ მეთილ ესტერის (LNAME) და LNAME-ს შემდეგ ინტრავენურად შეყვანილი L-არგინინის მოქმედების ფონზე..



სურათი 5 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.

სერიის ცხოველთ მე-2 ჯგუფებზე პრაქტიკულად არ გასხვავდება ერთმანეთისგან (სურათი 5).

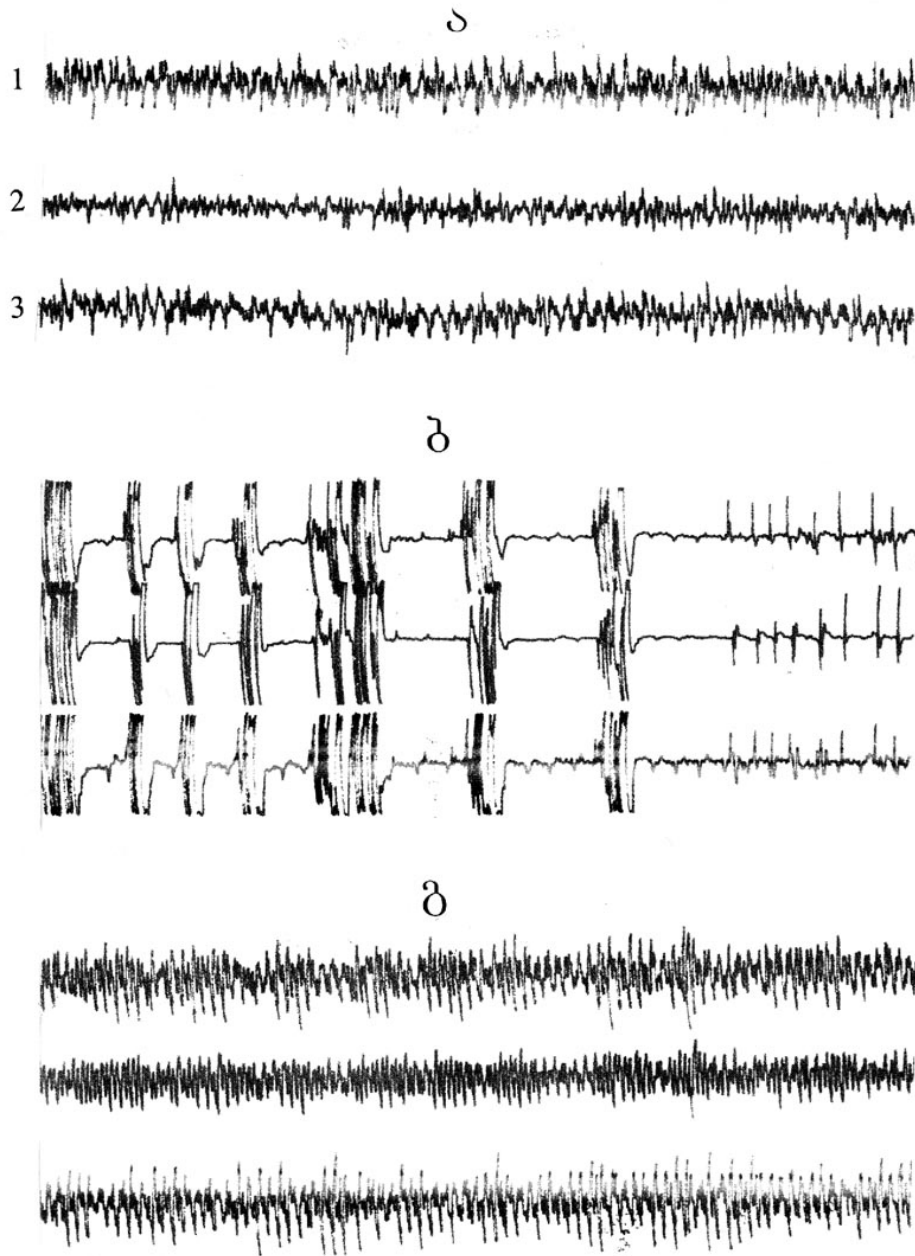
სისტემური არტერიული წნევის აღრიცხვამ მეორე სერიაში აჩვენა, რომ პირველ ჯგუფში L-NAME-ს შეყვანის შემდეგ იგი ნაწილობრივ გაიზარდა (საშუალოდ 10%-ით) და შეადგინა სინდიის სვეტის 105+/-11მმ და საშუალოდ ამ ფარგლებში იმყოფებოდა ცდის დასასრულმდე. მე-2 ჯგუფში L-არგინინს შეყვანის შემდეგ სისტემური არტერიული წნევის L-NAME-თი გამოწვეული მატება მოიხსნა და მთელი ცდის განმავლობაში მისი დონე საშუალოდ შეადგენდა სინდიის სვეტის 95-100მმ-ს.

მე-6 სურათზე ნაჩვენებია ახალ ქერქსა და ჰიპოკამპში ელექტრული აქტივობის ცვლილება 0,1-0,2 მლ 2% ლიდოკაინის ინტრაპერიტონეალური შეყვანის შემდეგ. 8-12 წამის განმავლობაში ეგ-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.

მომდევნო მე-7 სურათზე ნაჩვენებია ლიდოკაინისა და ადრენალინის ნარევის შეყვანის ეფექტი. დაახლოებით 30-40 წამის შემდეგ 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.

ეხლა რაც შეეხება არტიკაინისა და ადრენალინის კომბინაციის ეფექტს ჩვენს მიერ შესწავლილ მაჩვენებლებზე.

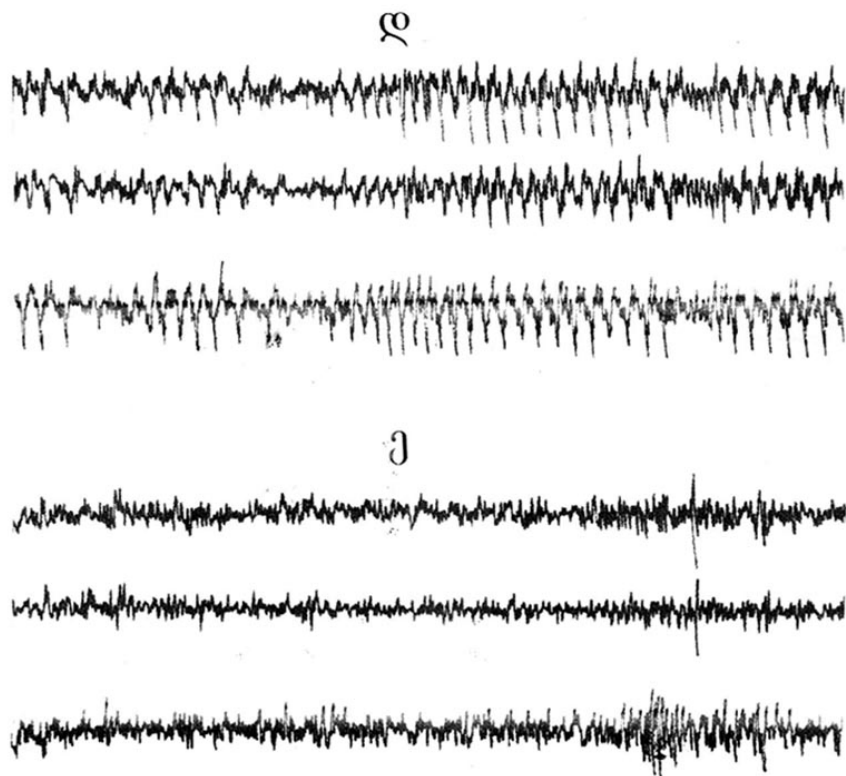


სურ. 6 ახალი ქერქისა (2) და დორსალური ჰიპოკამპის (1- მარცხენა ნახევარსფერო და 3- მარჯვენა ნახევარსფერო) ელექტრული აქტივობის



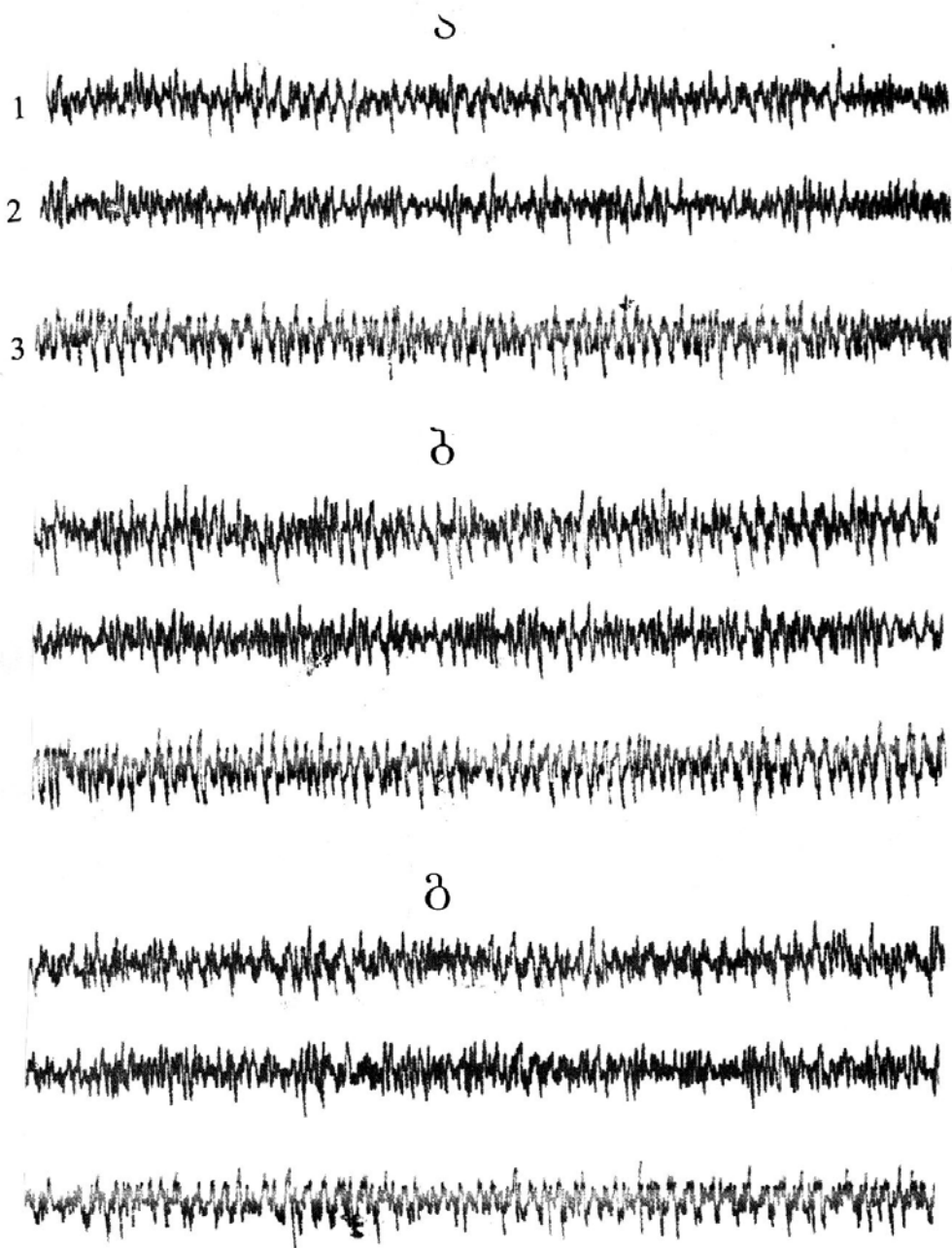
ცვლილება 0,1-0,2 მლ 2%-იანი ლიდოკაინის ინტრაპერიტონეალური შეყვანის შემდეგ. ა – ფონური აქტივობა

ბ, გ, ელექტრული აქტივობა შესაბამისად 12 და 120წმ-ის შემდეგ ლიდოკაინის ინექციიდან.

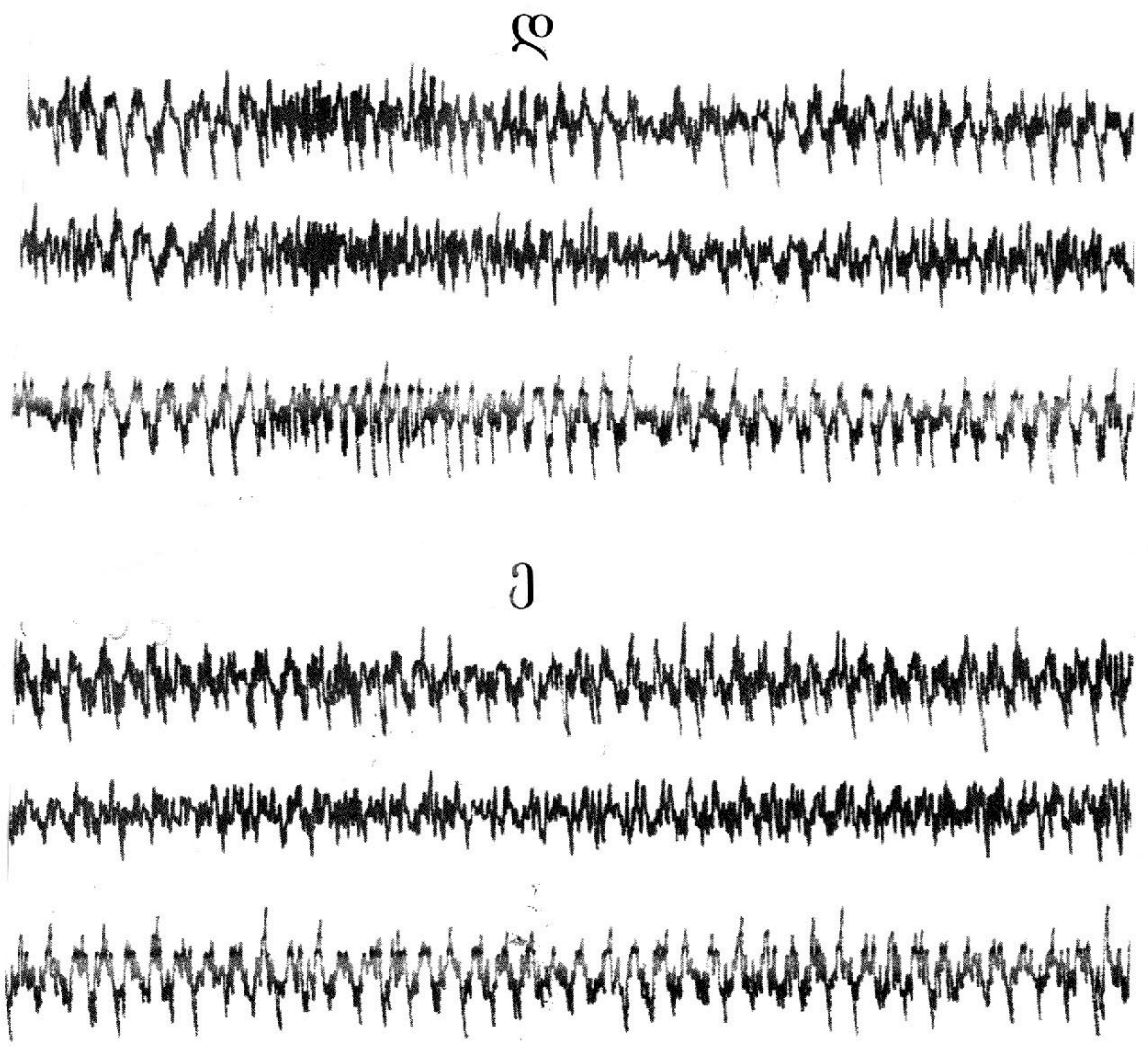


სურ 6. (გაგრძელება)

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



სურ.7. გაგრძელებათხალი 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.

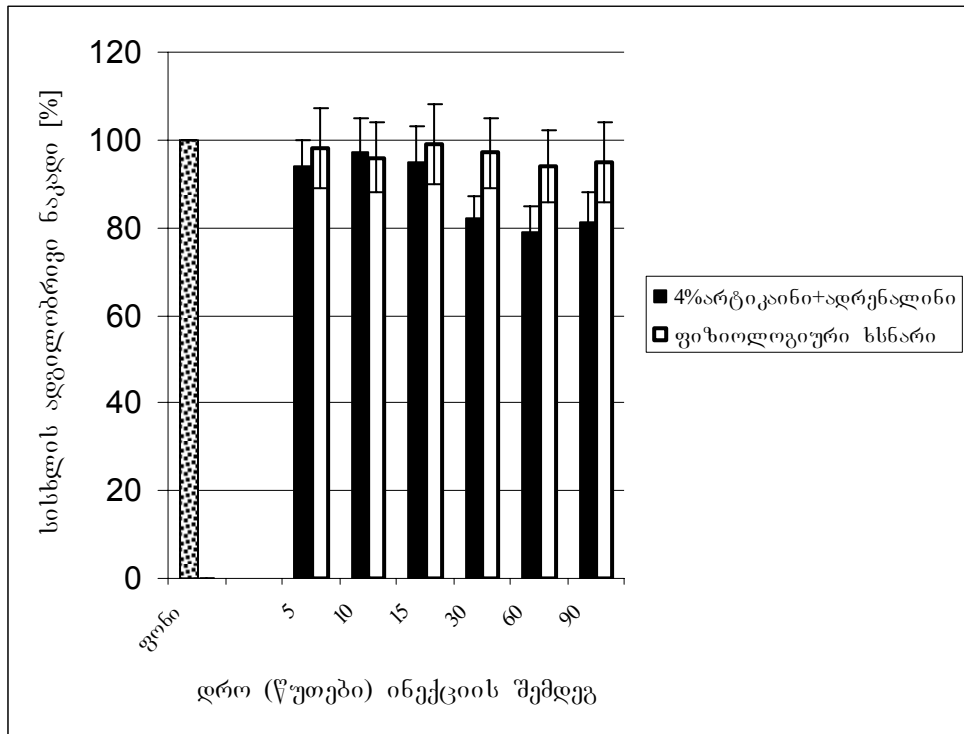


სურ. 7. (გაგრძელება) დ.ე ელექტრული აქტივობა შესაბამისად 400 წმ-ის და 25წთ-ის შემდეგ ლიდოკაინის ინექციიდან.

ცხრილი 4.

სისხლის ადგილობრივი ნაკადის ცვლილება ვირთაგვას ღრძილში ულტრაკაინის (არტიკაინის და ადრენალინის ხსნარი 1:10000 განზავებით) და ფიზიოლოგიური ხსნარის შეყვანისას

ელექტროდის ლოკალიზაცია	სისხლის ადგილობრივი ნაკადი ღრძილში (მლ/100გ/წთ)						
	საწყისი დონე	დრო (წუთებში) გასული ულტრაკაინის (მარჯვენა მხარე) და ფიზიოლოგიური ხსნარის (მარცხენა მხარე) შეყვანის შემდეგ					
		5	10	15	30	60	90
მარჯვენა მხარე	79,4±6,2	75,4±6,6	77,8±8,1	76,2±8,3	65,3±5,5	63,5±6,1	64,6±7,2
მარცხენა მხარე	81,8±9,3	80,3±9,1	78,6±8,8	81,2±9,2	79,4±8,7	77,6±8,6	78,3±9,2

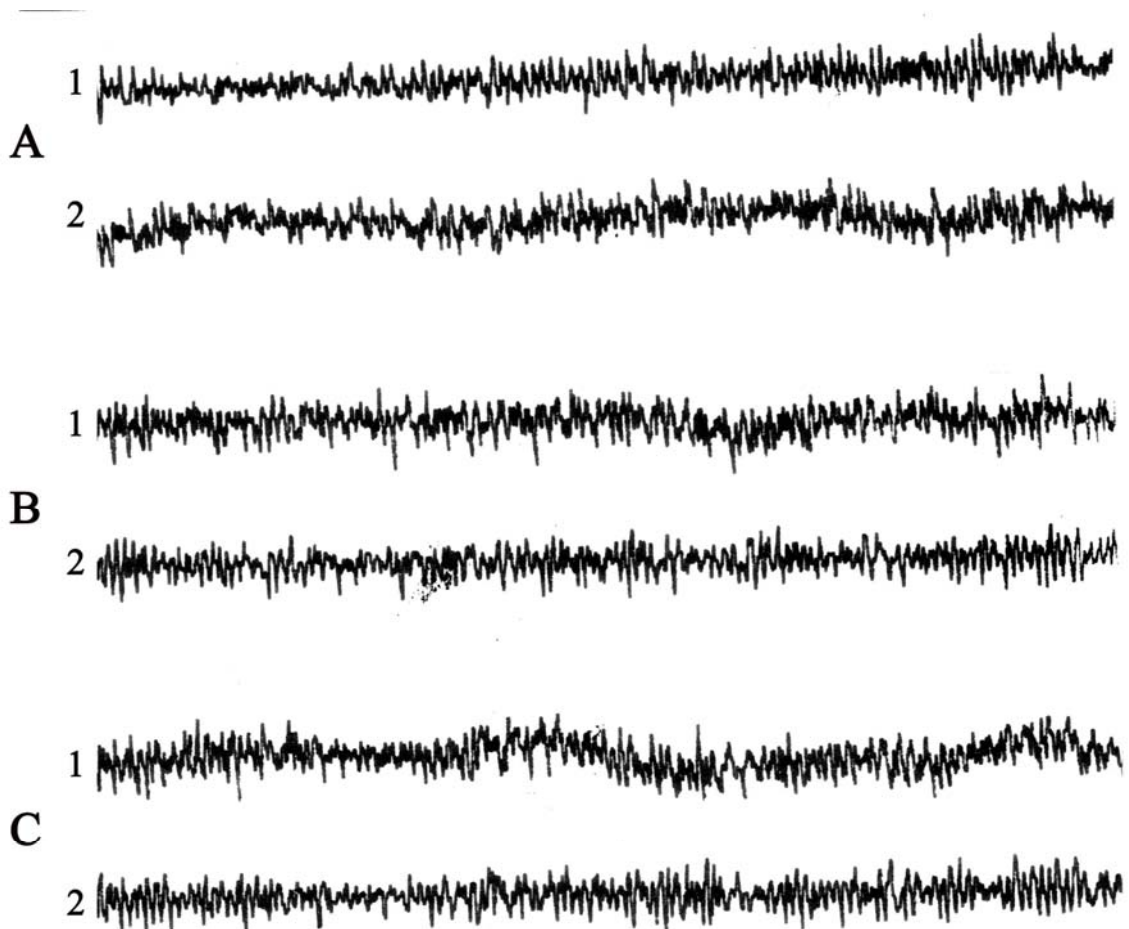


სურ. 8. ვირთაგვას ღრძილში 4%-იანი არტიკაინის ადრენალინთან ერთად (1:100000) და ფიზიოლოგიური ხსნარის ინექციით გამიწვეული ადგილობრივი სისხლის ნაკადის ცვლილება.

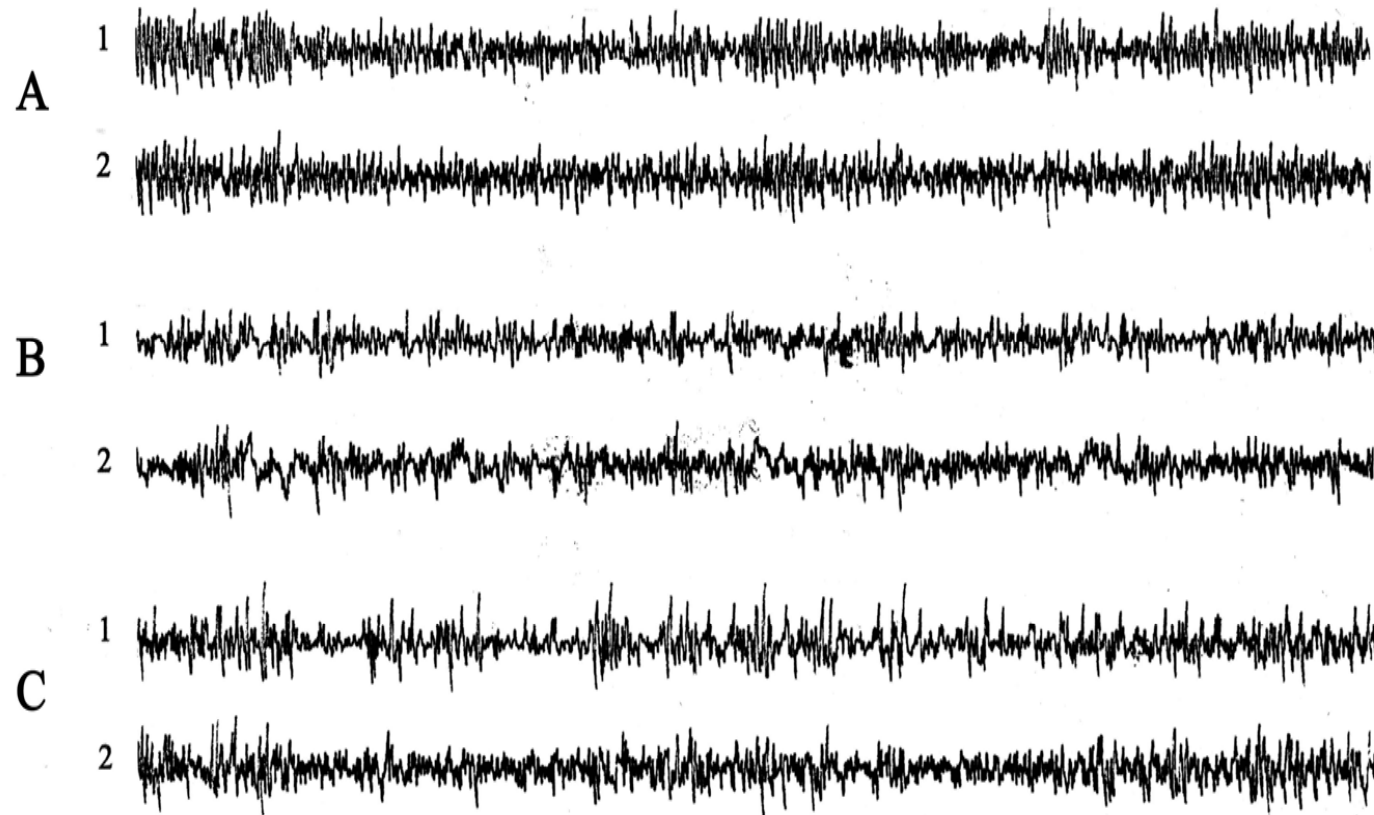
სტატისტიკურად დამუშავებული მონაცემები მოტანილია ცხრილში 4 და მე-8 სურათზე.

სისხლის ადგილობრივი ნაკადი ღრძილში ულტრაკაინის შეყვანიდან მხოლოდ 30 წუთის შემდეგ შეიცვალა სტატისტიკურად სარწმუნოდ (საშუალოდ 18%-ით). სისტემური არტერიული წნევა მთელი ცდის განმავლობაში პრაქტიკულად არ შეცვლილა და რჩებოდა სინდიკის სვეტის დაახლოებით 92 მმ-ის ფარგლებში.

რაც შეეხება თავის ტვინის ელექტრული აქტივობის ცვლილებას 0,3-0,4მლ ულტრაკაინის ინტრაპერიტონეალური შეყვანის შემდეგ, როგორც მომდევნო მე-9 სურათიდან ჩანს, არც ახალ ქერქსა და არც დორსალურ ჰიპოკამპში რაიმე მნიშვნელოვან ცვლილებებს ადგილი არა აქვს. 30 წუთის შემდეგ ცხოველებს გაათმაგებული დოზა შევუყვანეთ რის შედეგად 4 წუთის შემდეგ ეეგ-ზე გამოჩნდა ცალკეული აბორტული განმუხტვები (სურათი 10). 15-20 ნწუთის შემდეგ არტიკაინისა და ადრენალინის ნარევის აღნიშნული დოზა კვლავ იქნა დამატებული და მხოლოდ ამის შემდეგ 1-წუთიანი დაყოვნებით აღმოცენდა კრუნჩხვითი აქტივობა (სურათი 11), რომელმაც დაახლოებით 10 წუთის შემდეგ მიიღო გენერალიზებული კლონურ-ტონური ხასიათი, შესაბამისი ქცევითი გამოვლინებით. ამავე დროს ცხოველებს უვითარდებათ ძლიერი ტაქიკარდია და სუნთქვის გართულება. დაახლოებით 40-50 წუთის შემდეგ როგორც ქცევითი, ისე ელექტროფიზიოლოგიური და ვეგეტატური სურათი უბრუნდება ნორმას.



სურ. 9. 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.



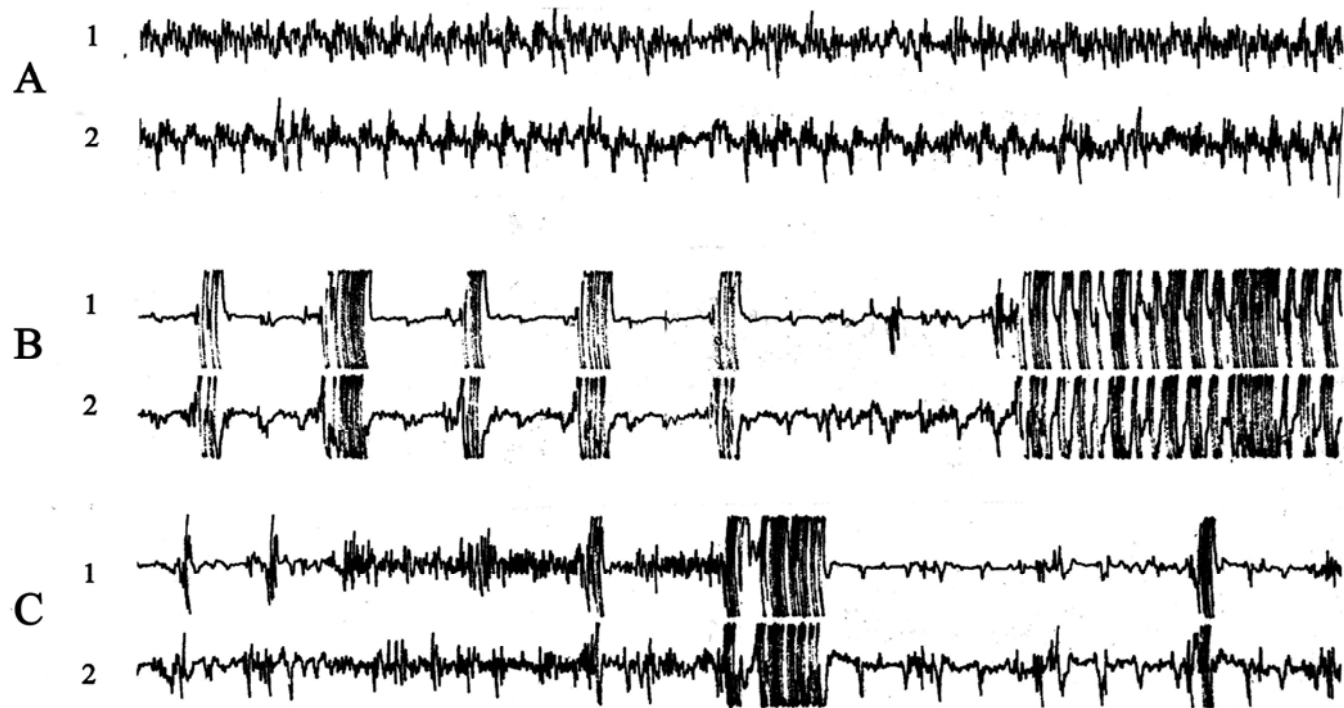
სურ. 10. ახალი ქერქის(2) და ჰიპოკამპის (1) ელექტრული აქტივობის ცვლილება 0, 3 მლ 4%-იანი არტიკაინის ადრენალინთან ერთად ( 1:100000) (7მგ/კგ) ინტრაპერიტონეალური შეყვანის შემდეგ. ა- ფონური აქტივობა, ბ და გ -ინექციიდან მე-5 და 30-ე წთ.



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

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

სურ. 11



სურ. 11 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.

## თავი მეოთხე

### 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 პუაზელის 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.

აზოტის ოქსიდის სინთაზას (NOS) არსებობა სხვადასხვა ქსოვილებში დადგენილია ჰისტოქიმიური და იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდების გამოყენებით. ასე მაგალითად, თავგებისა და ვირთავგების პირის ღრუს ლორწოვან გარსში და ღრძილების

ქსოვილში (Handa et al., 1996; Kerezoudis et al., 1993a), ენაში (Grozdanovic et al., 1992; Funk et al., 1994). ენის არტერიის განტოტებებიც აღმოჩნდა ინერვირებული NOS-ის შემცველი ბოჭკოებით (Lohinai et al., 1997). ამავე ნაშრომში ნაჩვენებია, რომ ენდოთელური უჯრედებიც შეიცავენ NOS-ს.

1980 წელს Furhgott da Zawadski-მ აჩვენეს ენდოთელიუმის არსებობის აუცილებლობა აცეტილქოლინით ინდუცირებული ვაზოდილატაციის რეალიზაციისათვის. აქედან მოყოლებული, გამოვლენილი იქნა რიგი ვაზოაქტიური სუბსტანციებისა, რომლებიც ახორციელებენ თავის ვაზოდილატატორულ ეფექტს სისხლძარღვოვანი ენდოთელიუმიდან ე.წ. ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ფაქტორის გამოთავისუფლების გზით (Furhgott et al., 1989). დაახლოებით იმავე პერიოდში დადგინდა, რომ, L-არგინინიდან სინთეზირებული აზოტის ოქსიდი (NO) პასუხისმგებელია ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ფაქტორის მოქმედებაზე (Palmer et al., 1987). უფრო მეტიც, NO-ს ძლიერი ინჰიბიტორები სხვადასხვა დიამეტრის სისხლძარღვებში თურმე აინჰიბირებენ ვასკულურ რელაქსაციას, რომელიც ინდუცირებულია ენდოთელიუმ-დამოკიდებული ფაქტორის მოქმედებით სხვადასხვა ქსოვილებსა და (Moncada et al., 1991).

დაგროვილი მონაცემები მოწმობს, რომ გარდა ვაზოდილატატორული ფუნქციისა NO-ს აქვს უნარი განახორციელოს მნიშვნელოვანი ფუნქცია უჯრედებს შორის კომუნიკაციის საქმეში. ასე მაგალითად, ითვლება, რომ ოდორანტით ინდუცირებული NO-ს პროდუქცია შეიძლება მნიშვნელოვან როლს ასრულებდეს ოლფაქტორულ ადაპტაციაში (Breer et al., 1993).

ამასთან ერთად უნდა ხაზგასმით აღინიშნოს, რომ ცოტა რამ არის ცნობილია L-არგინინ/NO-ს კომპლექსის როლის შესახებ ლოკალური ანესთეტიკებით გამოწვეული ადგილობრივი სისხლის მიმოქცევის რეგულაციის მექანიზმის ფუნქციონირებაში. სწორედ ამან განაპირობა წინამდებარე ნაშრომის კვლევის საგანი და მეთოდოლოგია.

მესამე თავში აღწერილი სისტემური არტერიული წნევის ცვლილება L-NAME-ს სისტემური შეყვანის შემდეგ ერთხელ კიდევ ადასტურებს აზოტის ოქსიდის მნიშვნელობას სისხლის სისტემური ცირკულაციის რეგულაციაში. სისხლის არტერიული წნევის მატება პირველ რიგში გამოწვეული უნდა იყოს სისტემური ვაზოკონსტრიქციით, რომელიც თავის მხრივ ალბათ აზოტის ოქსიდის დაქვეითებული პროდუქციის შედეგია. ასეთი ვარაუდი გამოთქმულია სხვა ნაშრომებშიც (Fazekas et al., 1994; Kerezoudis et al., 1993; Izumi et al., 1997).

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-5 სურათზე ცალკე გამოტანილი მონაცემები ნათელი

დადსტურებაა იმისა, რომ სწორედ აზოტის ოქსიდის სინთაზას ინჰიბირებამ გამოიწვია სისხლის ნაკადის აღდგენის 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 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 (.Jakobs; 2003: Malamed, 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 საძილე 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.

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

## დასკვნები

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%-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 არტიკაინის (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 ანესთეტიკთა 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.

## ლიტერატურა

1. Aldrete JA., Narang R., Sada T., Tan Liem S., Miller G. Reverse carotid blood flow – a possible explanation for some reactions of local anesthetics. J. Am. Dent. Assoc., 1977, 94, 6, 1142-1145.
2. Andren A. Production of prochymosin, pepsinogen and progastricsin, and their cellular and intracellular localization in bovine abomasal mucosa. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 1993, 210, 59-64.
3. Ariens E., Simonis A, pH and drug action. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1963 Feb 1;141:309-30
4. Aukland K. Hydrogen polarography in measurement of local blood flow; Theoretical and empirical basis. Acta neurol. Scand., 1965, 41, 14, Suppl., p.42-45.
5. Beckman J.S., Koppenol. Nitric oxide, superoxide and peroxyinitite: the good, the bad, and the ugly. Am. J. Physiol, 1996, 271, C1427-C1437;
6. Berkowitz I., Gervais H., Schleien C., Koehler R., Dean J., Traystman R. Epinephrine dosage effects on cerebral and miocardial blood flow in an infant swine model of cardiopulmonary resuscitation. Anesthesiology, 1991, 75, 6, 1041-1050.
7. Bicher H. Autoregulation of oxygen supply to the brain tissue. In: Oxygen transport to tissue (Eds. H. Bicher. D. Briley) New York, Plenum Press, 1973, 215-222

8. Bieter R Drugs used for the control of pain. Cinci J Med. 1950 Jan;31(1):1-8.
9. Bredt D.S. and Snyder S. H. Nitric oxide, a novel neuronal messenger. Neuron, 8, 3, 1992.
10. Breer H., Shepherd G.M. Implications of the NO/cGMP system for olfaction. Trends Neurosci., 1993, 16, 5- 12
11. Brian J., Faraci F., Heistad D. Recent insights into regulation of cerebral circulation. Clin exp. Pharmacol. Physiol., 1996, 23, 449-457.
12. Brune, B Messmer UK, and Sandau K. The role of nitric oxide in cell injury Toxicol Lett, Dec 1995; 82-83: 233-7.
13. Burnett, A. L. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. J. Urol. 157, 320-324, 1997.
14. Busse R., Mulsch A. Calcium-dependent nitric oxide synthesis in endothelial cytosol is mediated by calmodulin. FEBS Lett. 1990; 265, 133-6.
15. Clancy R.M., Leszczynska-Pasiak J., Abramson S.B. Nitric oxide and endothelial cell relaxation factor, inhibits neurophil superoxide anion production via a direct action on the NADPH oxidase. J. Invest. 90. 1116-1121. 1992.
16. Conseiller C., d'Enfert J. Recovery from anesthesia. Rev Prat. 1985, 1; 32 (19): 1293-310.

17. De Witt D.S. L-arginine and superoxide dismutase present or reverse cerebral hypoperfusion after fluid percussion traumatic brain injury. *J. Neurotrauma* 1997, 14, 223-233.
18. DeToledo J., Minagar A., Lowe M. Lidocaine-induced seizures in patients with history of epilepsy: effect of antiepileptic drugs. *Anesthesiology*. 2002 Sep;97(3):737-739
19. Dirnagl U., Lindauer U., Villinger A. Role of nitric oxide in the coupling of cerebral blood flow to neural activation in rats. *Neurosci. Lett.*, 1993, 149, 43-46
20. Dudkiewich A., Schwartz S., Laliberte R. Effectiveness of mandibular infiltration in children using the local anesthetic Ultracaine (articaine hydrochloride). *J Can Dent Assoc.* 1987 Jan;53, 1, 29-31.
21. Elliot N.L., Quinless F.W., Parietti E.S. Assessment of a Newark neighborhood: process and outcomes. *J Community Health Nurs*, Dec 2000; 17(4): 211-24.
22. Faccenda KA, Finucane BT. Complications of regional anaesthesia. Incidence and prevention. *Drug Saf.*, 2001, 24, 6, 413-42).
23. Faraci F., Brian J. Nitric oxide and cerebral circulation. *Stroke*, 1994, 25, 692-703.
24. Fazekas A., Vindisch K., Posch E., Gyorfi A. Experimentally-induced neurogenic inflammation in the rat oral mucosa. *J. Periodontal Res.*, 1990, 25, 5, 276-282;

25. Fieschi C., Bozzao L., Agnoli A. Regional clearance of hydrogen as a measure of blood flow. *Acta Neurol. Scand.* 1965. 41 (Suppl 14): 46-52.
26. Flohe L., Brigelius-Flohe R., Saliou C., Traber M.G., and Packer L. Redox regulation of NF-kappa B activation. *Free Radic Biol Med*, Jan 1997; 22(6): 1115-26.
27. Funk A., Rudel J., Fellbaum C., Hofler H. Specific in situ labeling of apoptosis shows different rates of programmed cell death in non-Hodgkin lymphomas] *Verh Dtsch Ges Pathol* 1994 78: 318-20
28. Furchgott R., Zawadsky J. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 1980, 228, 373-376.
29. Furchgott R.F., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived relaxing and contracting factors, *FASEB*, 1989, 3, 2007
30. Giorgi F., Pazzanelli C., Biagiani F., Murri Z., Fornai F. The role of norepinephrine in epilepsy: from the bench to the bed side. *neuroscience and behavioral reviews*, 2004, 28, 597-524.
31. Glinert R., Zachary C. Local anesthetic Allergy. *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, 1991, 17, 491-6.
32. Goldstein D.S., Dionne R.A. Sweet j., Gracely R., Brewer H.B., Gregg R. Circulation plasma catecholamine, cortisol, lipid and psychological responses to a real-life stress; effects of diazepam sedation and of inclusion of epinephrine with the local anesthetic. *Psychosom. Med.*, 1982, 44, 259-272.



33. Grigoleit H.G. «Глобальный обзор клинического опыта использования ультракаина» Доклад на международном симпозиуме «Новые технологии местного обезболивания в стоматологии» М.10 сентября 1996 г.
34. Grozdanovic Z., Baumgarten H., Bruning G. Histochemistry of NADPH-diaphorase, a marker for neuronal nitric oxide synthase, in the peripheral autonomic nervous system of the mouse. *Neuroscience*, 1992, 48, 1, 225-235;
35. Guyton A. *Textbook of Medical Physiology*, Philadelphia, 1976, 1194 p.
36. Haining R.G., Cowger M.L., Shurtleff D.B., Labbe R.F. Congenital erythropoietic porphyria. I. Case report, special studies and therapy. *Am J Med* 1968 Oct 45:4 624-37
37. Handa Y., Asamoto K., Nojyo Y., Tsuchida A., Kubota T. NOS-positive preganglionic neurons innervate a subpopulation of postganglionic neuron in superior cervical ganglion in rats. *J. Chem. Neuroanat.*, 1996, 10, 267-272.
38. Hansen N., Bgubaak A., Brattid D., Oh W., Stonestreet B. The effects of variations in PaCO<sub>2</sub> on brain blood flow and cardiac output in newborn piglet. *Pediatr. Res.*, 1984, 18, 11, 1132-1136.
39. Heavner J., Shi B., Pitkanen M. Nitric oxide synthesis inhibition modifies the cardiotoxicity of tetracaine and lidocaine. *Anesth. analg.*, 88, 1999, 717.

40. Holroyd S.V., Watts D.T., Welsh J.T. The use of epinephrine in local anesthetics for dental patients with cardiovascular disease; A review of the literature . *Oral Surg*, 1960, 18, 492-503.
41. Homma Y., Ichinohe T., Kaneko Y. Oral mucosal blood flow, plasma epinephrine and hemodynamic responses after injection of lidocaine with epinephrine during midazolam sedation and isoflurane anaesthesia
42. Huang P., Huang Z., Mashimo H., Bloch K., Moskowitz M., Beven J., Feshman M. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature*, 1994, 377, 239-242.
43. Huang Z. Enlarged infarct in endothelial nitric oxide synthase knockout mice are attenuated by nitro L-arginine. *Cereb. Blood Flow Metab.* 1996, 16, 981-998.
44. Hudetz A., Shen H., Kampine J. Nitric oxide from neuronal NOS plays critical role in cerebral cerebrovascular control of newborn piglets. *Arc. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed.* 1996, 75, F82-F86.
45. Iadecola C., Zhang F (a). Inducible nitric oxide synthase gene expression in brain following cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1995, 15, 378-384.
46. Iadecola C, Li J, Ebner TJ, Xu X (b). Nitric oxide contributes to functional hyperemia in cerebellar cortex. *Am J Physiol* 1995 May 268:5 Pt 2 R1153-62

47. Iadecola C., Zhang F., Xu S., Casey R., Ross M.E. (c). Inducible nitric oxide synthase gene expression in brain following cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995 May 15;3 378-84
48. Iadecola C. Does nitric oxide mediate the increases in cerebral blood flow elicited by hypercapnia? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, 89, 3913-3916.
49. Isen D.A. Articaine :Pharmacology and clinical use of recently approved local anaesthetic. *Dent Today* 2000;19; 72-77.
50. Ishimura et al., 1996
- 51.** Izumi H., Sato M., Karita K., Iwatsuki N. Blood flow increases in common carotid artery, lower lip, and palate elicited by lingual nerve stimulation in anaesthetized cats. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 1997, 62, 167-173;
52. Jastak J.T., Yagiela J.A.Y., Donaldson D. Local anesthesia of the oral cavity. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1995.
53. Julien R. Lidocaine in experimental epilepsy: correlation of anticonvulsant effect with blood concentration. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1973, 34, 639-645.
54. Kalichman MW, Moorhouse DF, Powell HC, Myers RR. Relative neural toxicity of local anesthetics. *J. Neuropathol.*, 1993, 52, 234-240.
55. Kalishman MW et al, 1993
56. Keesling G.R., Hinds E.C. Optimal concentration of epinephrine in lidocaine solutions. *J.A.D.A.* 66, 337-340, Mar. 1963.

57. Kerezoudis N., Olgart L., Edwall L. Differential effects of nitric oxide synthesis inhibition on basal blood flow and antidromic vasodilation in rat oral tissues.. *EuropeanJ. Pharmacol.*, 1993, 241, 209-219;
58. Kim S., Lipowsky S., Usami S., Chien S. Arteriovenous distribution of hemodynamic parameters in the rat dental pulp. *Microvasc. Res.*, 1984, 27, 28-36.
59. Kim S., Edwall L., Trowbridge H., Chien S. Effect of local anesthetics on pulpal blood flow in dogs. *J. Dent. Res.*, 63, 5, 1984, 650-652.
60. Knowles, R.G. and Moncada, S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem. J.*, 298: 249, 1994.
61. Kobari M., Fukuuchi Y., Tomita M., Takahashi N., Takeda H. Role of nitric oxide in regulation of cerebral microvascular tone and autoregulation of cerebral blood flow in cats. *Brain Res.*, 1994, 26, 667, 2, 255-2.
62. Kobrine A.I., Doyle T.F., Martins A.N. Autoregulation of spinal cord blood flow. *Clin Neurosurg* 1975 22: 573-81
63. Kobrine A.I. The neuronal theory of experimental traumatic spinal cord dysfunction. *Surg Neurol* 1975 May 3:5 261-4
64. Kubes P., Suzuki M., Granger D. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991 Jun 1;88(11):4651-5
65. Lancaster F.E. Nitric oxide and Ethanol-induced Brain damage. A Hypothesis, *research Nomegtaph N22*, 1993, p, 373-387.

- 66.Lancaster J.R. Nitric oxide in cells. *Am. Sci.* 80, 248-258. 1992.
- 67.Lancaster ., Werner-Felmayer G., Wachter H. Coinduction of nitric oxide synthesis and intracellular nonheme iron-nitrosyl complexes in murine cytokine-treated fibroblasts. *Free Radic Biol Med.* 1994 Jun;16(6):869-70.  
Erratum in: *Free Radic Biol Med* 1994 Dec;17(6):609
- 68.Lincoln T.Cyclic GMP and mechanisms of vasodilation. *Pharmacol. Ther.*, 1989, 41, 497-502.
- 69.Lindorf H.H. Investigation of the vascular effect of newer local anesthetics and vasoconstrictors. *Oral Surg.*, 1979, 48 292-297.
- 70.Lohinai Z, Szekely AD, Benedek P, Csillag A. Nitric oxide synthase containing nerves in the cat and dog dental pulp and gingiva. *Neurosci Lett.* 1997 May 16;227(2):91-4
71. Luckhoff A., Busse R. Increased free calcium in endothelial cells under stimulation with adenine nucleotides. *J. Cell. Physiol.*, 1986, 7, 4, 233-248;
- 72.Maccoll S., Young ER. An allergic reaction following injection of local anesthetic. *J Can Dent*, 1989, 55, 981-984;
- 73.Malamed S.F. Local anesthetics: dentistry's most important drugs. *J Am Dent Assoc.* 1994 Dec;125(12):1571-6.
- 74.Malamed SF. Handbook of local anaesthesia . 4<sup>th</sup>-ed . ST. Louis, Mosby; 1997.

75. Malamed SF., Gagnon S., Leblanc D. Articaine hydrochloride: a study of the safety of a new amide local anesthetic. *J. Am Dent Assoc.*, 2001, 132, 177-184.
76. Malamed SF., Allergy and toxic reactions to local anesthetics. *Dent Today*. 2003 Apr;22(4):114-6, 118-21.
77. Malinski T, Radomski MW, Taha Z, Moncada S. Direct electrochemical measurement of nitric oxide released from human platelets. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993 Jul 30;194(2):960-5.
78. Martins A., Doley T., Wright S., Boss B. Response of cerebral circulation to topical histamine. *Stroke*, 1980, 11, 5, 469-476.
79. McCell T.B., Boughton-Smith N.K. Synthesis of nitric oxide from L-arginine by neurophils. Release and interaction with superoxide anion. *Biochem. J.* 261. 293-296. 1989.
80. McKenzie KE, Armstrong BA, Chen Y, Nagarajan M, Aldaz CM, Sukumar S Alterations in the Ha-ras-1 and the p53 pathway genes in the progression of N-methyl-N-nitrosourea-induced rat mammary tumors. *Mol Carcinog* 1997 Oct 20:2 194-203.
81. Milan S.B. et al., Local anesthetics in dental practice. *Dental Clinics of north America* , 1984, 28, 493-508.
82. Mittal C.K. Nitric oxide synthase: Involvement of oxygen radicals in conversion of L-arginine to nitric oxide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 193, 126-132. 1993.

83. Moncada S., Palmer R., Higgs E. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol. Rev.*, 1991, 43, 109-142.
84. Moncada, S.: Nitric oxide gas: mediator, modulator, and pathophysiologic entity. *J. Lab. Clin. Med.*, 120: 187, 1992.
85. Mural F. Nitric oxide signaling: would you believe that a simple free radical could be a messenger, autocoid, paracrine substance, neurotransmitter and hormone? *Recent Prog. Horm. Res.*, 1998, 53, 43-59.
86. Narahashi T, Frazier T, Yamada M. The site of action and active form of local anesthetics. I. Theory and pH experiments with tertiary compounds. *J Pharmacol Exp Ther.* 1970 Jan;171(1):32-44
87. Nathan, C.: Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J.*, 6, 3051, 1992.
88. Oetel R, Rahn R, Kinch W. Clinical pharmacokinetics of articaine. *Clin pharmacokinet* 1997;33; 417-425.
89. Okamura T, Ayajiki K, Fujioka H, Toda M, Fujimiya M, Toda N. Effects of endothelial impairment by saponin on the responses to vasodilators and nitrenergic nerve stimulation in isolated canine corpus cavernosum. *Br J Pharmacol.* 1999 Jun;127(3):802-8.
90. Palmer R.M.J., Ashton D.S., Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 664-6.

91. Parish RC., Moore RT., Gotz VP. Seizure following oral lidocaine for esophageal anesthesia. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, 1985, 19, 3, 199-201.
92. Pelligrino D.A., Koenig H.M., Albrech R.F.: The role of nitric oxide (NO) in cerebral arteriolar relaxation during hypoxia in the rat [Abstract]. *ANESTHESIOLOGY* 1993; 79: A757.
93. Persson K., Garcia-Pascual A., Anderson K. Differences in the actions of CGRP on pig detrusor and vesical arterial smooth muscle. *Acta Physiol. Scand.*, 1991, 143, 45-53.
94. Pohl U., Busse R. Hypoxia stimulates release of endothelium-derived relaxant factor. *Am J Physiol* 1989; 256: H1595-H1600.
95. Popescu L.M., Panoiu C., Hinescu M., Nuto O. The mechanism of cyclic GMP induced relaxation in vascular smooth muscle. *Eur. J. Pharmacol.*, 1985, 107, 393-394.
96. Progei MA, Thamby S. Permanent nerve involvement resulting from inferior alveolar nerve blocks. *J. Am. Dent. Assoc.*, 2000, 131, 901-907.
97. Ragn R. «Эффективность и безопасность артикаина ----местного анестетика с выдающимися свойствами» Доклад на международном симпозиуме « Новые технологии местного обезболивания в стоматологии » М.10 сентября 1996г.
98. Ritchie JM, Ritchie B, Greengard P. The effect of the nerve sheath on the action of local anesthetics. *J Pharmacol Exp Ther.* 1965 Oct;150(1):160-4.



99. Rosenblum C.H. Dental examination of the drug addict. J. Indiana Dent. Assoc., 1997, 56, 4, 12-13;
100. Rubanyi G.M., Vanhoutte P.M. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. Am J. Physiol 1986; 250, H822-7.
101. Sessa W.C., Pritchard K., Seyedi N., Wang J., Hintze T.H. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. Circ. Res., Feb 1994; 74: 349 - 353.
102. Sessa, W.C. The nitric oxide synthase family of proteins. J.Vasc. Res., 1994, 31: 131.
103. Shulz J.B. Blokade of neuronal nitric oxide synthase protect against excitotoxicity in vivo. J. Neurol. 1995, 15, 8419-8429.
104. Sinz E.H., Kochaneak P.M., Dixon C.E. Inducible nitric oxide synthase is an endogenous neuroprotectant after traumatic brain injury in rats and mice. The J. of clinical Investigation 1999. v. 104.N5, 647-656.
105. Strichartz GR, Ritchie JM. The action of local anaesthetics on ion channels of excitable tissues . Handbook of experimental Pharmacology , Vol.81. Springer-Verlag, 1987.
106. Strichartz GR, Sanchez V, Arthur GR, Chafetz R, Martin D. Fundamental properties of local anesthetics. II. Measured octanol:buffer

- partition coefficients and pKa values of clinically used drugs. *Anesth Analg.* 1990 Aug;71(2):158-70
107. Tanaka K. Is nitric oxide really important for regulation of the cerebral circulation? Yes or no? *Keio J. Med.*, 1996, 45, 1, 14-27.
108. Tfofoli G., Ramacciato J., Oliviera P., Volpato M., Groppo F., Ranali J. Comparison of effectiveness of 4% articaine associated with 1:100000 or 1:200000 epinephrine in inferior alveolar nerve block. *Anesth. Prog.*, 2003, 50, 164-168.
109. Toda N., Okamura T. The pharmacology of nitric oxide in the peripheral nervous system of blood vessels. *Pharmacol. Rev.*, 55, 2003, 271-324.
110. Toda N, Okamura T. Neurotransmission and nitric oxide (NO)] *Nippon Yakurigaku Zasshi.* 1992 Sep;100(3):173-82.
111. Tolas A.G. , Pflug A.E., Halter J.B. Arterial plasma epinephrine concentration and haemodynamic responses after dental injection of local anesthetics with epinephrine . *J. Amer. Dent. Assoc.*, 1982, 104; 41-43.
112. Toyoda K., Fujii K., Ibayashi S., Nagao T., Kitazono T., Fujishima M. Role of nitric oxide in regulation of brain stem circulation during hypotension. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1997, 17, 1089-1096.
113. Tsilosani N., N.Sakvarelidze, M.Nebieridze. The role of nitric oxide in gingival local blood flow changes caused by local anaesthesia. *Известия АН Грузии, Серия биологическая*, 2006, . . . .

114. Wahl M., Unterberg A., Whalley N., Bachtmann A., Young A., Edvinsson L., Wagner F. Cerebrovascular effects of bradykinin. *Neural. Regul. Brain Circ.*, Amsterdam, 1988, 119-430.
115. Wimalawansa S.J. Calcitonin gene-related peptide and its receptors: molecular genetics, physiology, pathophysiology, and therapeutic potentials. *Endocrine Reviews*, 17, 5, 1996, 533-585.
116. Wink D., Cook J.A., Kim Y., Vodovotz Y., Pacelli R. Krishna M.C., Russo A., Mitchell J.B., Jourdain D., Miles A.M., Grisham M.B. Superoxide Modulates the Oxidation and Nitrosation of Thiols by Nitric Oxide-derived Reactive Intermediates. Chemical aspects involved in the balance between oxidative and nitrosative stress. *J. Biol. Chem.*, Apr 1997; 272: 11147 - 11151.
117. Wood J.N., Winter J., James I.F., Rang P.H., Yeats J., Bevan S. Capsaicin- induced ion fluxes in dorsal root ganglion cells in culture. *J. Neurosci.*, Sep 1988; 8: 3208 - 3220.
118. Wright G., Weinberger S., Marti R., Plotzke O. The effectiveness of infiltration anesthesia in the mandibular primary molar region. *Ped. Dent.*, 1991, 13, 278-283.
119. Yamauchi Y., Kotani J., Ueda Y. The effects of exogenous epinephrine On a convulsive dose of lidocaine: relationship with cerebral circulation. *J. Neurosurg Anesthesiol.*, 1998, 10, 3, 178-187
120. .

121. Zhai P., Eurell E., Cooke P.S., Lubahn D.B., Gross D.R. Myocardial ischemia-reperfusion injury in estrogen receptor- $\alpha$  knockout and wild-type mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, May 2000; 278: 1640 - 1647.
122. Zoccoli G., Grant D. A., Wild J., Walker A. M. Nitric oxide inhibition abolishes sleep-wake differences in cerebral circulation. *Am. J Physiol Heart Circ Physiol*, Jun 2001; 280: 2598 - 2606.
123. Анисимова Е.Н. Клиническое обоснование выбора средств для местного обезболивания при амбулаторных стоматологических вмешательствах. Автореферат ...канд. мед. Наук. М., 1998, 24с.
124. Байкатова В.Г., Раевский К.С. Оксид азота в механизмах повреждения мозга, обусловленных нейротоксическим действием глутамата. *Биохимия*, 1998, т. 63-67, 102-1028.
125. Бизяев А.Ф., Иванов С.Ю., Лепилин А.В., Рабинович С.А., "Обезболивание в условиях стоматологической клиники"-М:ГОУ ВУМНЦ МЗ РФ, 2002-144с.
126. Вайнштейн Г.Б., Парфенов В.Е., Гайдар Б.В. Динамика мозгового кровотока и реактивности церебральных сосудов после двухсторонней окклюзии общих сонных артерий. *Физиол. ж. СССР.*, 1988, 74, 6, 820-826
127. Демченко И.Т., Буров С.В. Непрерывная количественная регистрация локального кровотока с помощью водородного электрода и электроплетизмографии. *Физиологический ж. СССР*, 1971, 57, 10, с. 1553-1555

128. Демченко И.Т., Буров С.В. Непрерывная количественная регистрация локального кровотока с помощью водородного электрода и электроплетизмографии. Журн. Физиологический ж. СССР, 1971, 57, 10, с. 1553-1555.
129. Демченко И.Т. Методы и исследования мозгового кровообращения. Ленинград. Наука. 1976. 104-125.
130. Кононенко Ю.Г. , Рожко Н.М. , Рузин Г.П. Местное обезболивание в амбулаторной стоматологии . Москва. Книга Плюс, 2002. 23-24.
131. Меньшикова Е.Б., Венков Н.К., Реутов В.П.: Оксид азота и NO-синтаза в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях. Биохимия 2000, т. 65, в. 4, с. 485-503.
132. Митагвария Н.П. Устойчивость циркуляторного обеспечения функций головного мозга, Тбилиси, Мецниереба, 1983.
133. Орлов Р.С., Айвар Ю.Н. Влияние ионов калия на сократительную активность гладких мышц почечных артерий. Физиол. ж. СССР, 1979, 65, 7, 1040-1045.
134. Рабинович С.А., Зорян Е.В. Местные анестетики: безопасность, эффективность и прогнозируемость. [www. dentaland.ru](http://www.dentaland.ru).
135. Рабинович С.А. Современные технологии местного обезболивания в стоматологии. - М.: ВУНМЦ МЗ РФ, **2000** - 144 с.

136. Стош В.И., Зорян Е.В., Рабинович С.А., Шугаилов И.А., Лукьянов М.В. Диагностика , профилактика и лечение неотложных состояний в амбулаторной стоматологической практике. Учебное пособие. ВУНМЦ, М.,1998,72с.
137. Цилосани Н., З. Нанобашвили, Г.Азикури, Г.Бекая. Эффект лидокаина и лидокаина с адреналином на развитие судорожной активности головного мозга. Georgian Medical News (в печати)
138. Шамсутдинова А.Г. О соотношениях между кровотоком и напряжением кислорода в почечной ткани при острой нейрогенной гипертензии. Физиол. ж. СССР, 1980, 26, 1, 63-67.