 © Авторы статьи / Authors of the article

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ/PHARMACOLOGY, CLINICAL PHARMACOLOGY

DOI: https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.138.32 EDN: JOJBAY

ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ ЛИДОКАИНА ПРИ ОККЛЮЗИИ СРЕДНЕЙ МОЗГОВОЙ АРТЕРИИ У КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Научная статья

Вечканова Н.А.[1], Коробков Д.М.[2,] *, Мельникова Н.А.[3], Чепой М.О.[4], Шонасратова З.О.[5], Потапова М.В.[6], Севбиянова Д.А.[7], Коханова М.К.[8], Зияра Х.И.[9], Ширяев И.В.[10], Петрушин В.В.[11], Солдатов Г.Ю.[12], Вараев А.Р.[13], Аленцин К.А.[14], Кирдяшкина К.А.[15], Юмакаев А.Р.[16], Маргиани С.В.[17], Бычкова Е.В.[18], Турлуев М.Н.[19]

[2] ORCID : 0000-0001-8948-0052;

[1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19] Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, Саранск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (doctordmk[at]mail.ru)

Предложена: 27.10.2023; Принята: 13.11.2023; Опубликована: 18.12.2023

Аннотация

К одному из препаратов, который обладает потенциальным нейропротективным эффектом, относится раствор лидокаина (в литературе описывается, что лидокаин влияет на уменьшение церебральной ишемии), но также встречаются и весьма диаметрально противоположные данные. Мы провели эксперимент, который оценивает влияние лидокаина на «зрелые» ишемические поражения с гистологической оценкой, проведенной на 7-й день после ишемии мозга. Наши данные показывают, что лидокаин оказывает незначительное благоприятное воздействие на нейроны, подвергшиеся частичной транзиторной ишемии, при чем только в наиболее уязвимой области гиппокампа (CA3). Очевидно, что точная оценка поврежденных нейронов не обязательно может отражать их конечную судьбу. Лидокаин весьма обширно может влиять на физиологические и биохимические процессы, что требует проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: лидокаин, инсульт, окклюзия средней мозговой артерии.

AN EVALUATION OF LIDOCAINE USE IN MIDDLE CEREBRAL ARTERY OCCLUSION IN RATS IN AN EXPERIMENT

Research article

Vechkanova N.A.[1], Korobkov D.M.[2,] *, Melnikova N.A.[3], Chepoi M.O.[4], Shonasratova Z.O.[5], Potapova M.V.[6], Sevbiyanova D.A.[7], Kokhanova M.K.[8], Ziyara K.I.[9], Shiryaev I.V.[10], Petrushin V.V.[11], Soldatov G.Y.[12], Varaev A.R.[13], Alentsin K.A.[14], Kirdyashkina K.A.[15], Yumakaev A.R.[16], Margiani S.V.[17], Bichkova Y.V.[18], Turluev M.N.[19]

[2] ORCID : 0000-0001-8948-0052;

[1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19] National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

* Corresponding author (doctordmk[at]mail.ru)

Suggested: 27.10.2023; Accepted: 13.11.2023; Published: 18.12.2023

Abstract

One of the drugs that have a potential neuroprotective effect include lidocaine solution (lidocaine is described in the literature as having an effect on reducing cerebral ischaemia), but very diametrically opposed data are also found. We have performed an experiment that evaluates the effect of lidocaine on "mature" ischaemic lesions, with histological evaluation performed on day 7 after cerebral ischaemia. Our data show that lidocaine has a small beneficial effect on neurons subjected to partial transient ischaemia, and only in the most vulnerable region of the hippocampus (SAZ). Clearly, an accurate evaluation of damaged neurons may not necessarily reflect their ultimate fate. Lidocaine can affect physiological and biochemical processes in a very extensive way, which requires further research.

Keywords: lidocaine, stroke, middle cerebral artery occlusion.

Введение

Частота инсульта в Российской Федерации составляет 450-500/100 000 случаев в год, что говорит о медико-социальной значимости данной патологии. Поэтому проблеме нейропротекции при ишемии головного мозга отводится важная роль и сегодня. К одному из препаратов, который обладает потенциальным нейропротективным эффектом относится раствор лидокаина [1], [2] (в некоторых источниках описывается, что лидокаин влияет на уменьшение церебральной ишемии), но в литературе встречаются и весьма противоречивые данные. Возможно, что связано с расхождениями в методологии (различия в дозировке лидокаина, видах лабораторных животных и методах создания ишемического инсульта). Ввиду противоречивых данных и их ограниченности ранней фазой после ишемического повреждения мы провели эксперимент, который оценивает влияние лидокаина на «зрелое» ишемические поражения с гистологической оценкой, проведенной на 7-й день после ишемии мозга.

Методы и принципы исследования

 © Авторы статьи / Authors of the article

Эксперимент проводился на 21 животном (белые крысы обоего пола массой 200-335 г.). Все манипуляции с животными проводились в соответствии с Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных [3]. Животным выполнено анестезиологическое пособие (наркоз), включающее интраперитонеальное введение (и\п) препаратов: «Ксилазин» (из расчета 0,5 мл/кг массы тела) и «Золетил 100» (из расчета 8мг\кг массы тела) [4]. Животным выполнялась 45-минутная окклюзия средней мозговой артерии (СМА) по методике J. Koizumi (1986) [5], [8], с последующей реперфузией. Выполнялась респираторная поддержка. На аппаратном комплексе «BIOPAC» в соответствии со стандартными методиками производился мониторинг ЭЭГ, парциального давления кислорода (Р02), углекислого газа (РС02) и среднего артериального давления (САД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также pH [7]. Животные были разделены на 3 группы: 1-группа (контроль) – окклюзия СМА; 2-группа (контроль 1) – окклюзия СМА + раствор натрия хлорида 0,9%-1,5 мл и/п; 3-группа – окклюзия СМА + раствор лидокаина 5мг/кг+ раствор натрия хлорида 0,9% ad 1,5 мл и/п. Исследуемые препараты вводились и\п через 30 минут с момента окклюзии. На 7-й день животные выводились из эксперимента путем эвтаназии, под наркозом. Полученный биоматериал (головной мозг) фиксировали в 10% растворе формалина, осуществлялось иссечение биоматериала, заливка в парафин, приготовление срезов, с последующим окрашиванием гематоксилином и эозином по стандартной методике. Делали микрофотографии, отцифровывали их, для оценки количества поврежденных нейронов, делили поврежденные/ишемизированные нейроны на общее количество нейронов. Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи пакета программ «Statistica 10.0». Был применен параметрический t-критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни. Результаты представлены следующим образом, M ± m (M – среднее, m – ошибка среднего). Различия принимались за статистически значимые при $p < 0,05$.

Основные результаты

Введение лидокаина в дозе 5 мг/кг приводила к транзиторному статистически значимому снижению САД со 109,2±6,1 до 77,9±6,8, ($p<0,05$). Артериальное давление вернулось к исходным значениям через 5-7 минут. После окклюзии СМА САД увеличилось во всех группах без существенных межгрупповых различий (таб. 1).

Таблица 1 - САД (мм.рт.ст.) до окклюзии и через 45 минут после окклюзии СМА, (M±m)

DOI: https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.138.32.1

Группа	n	До окклюзии СМА	После окклюзии СМА, после введения препаратов	После реперфузии
1-группа (контроль) – окклюзия СМА	7	112,0±5,6	—	135,0±2,2
2-группа (контроль 1) – окклюзия СМА + раствор натрия хлорида 0,9%-1,5 мл и/п;	7	108,8±5,0	117,7±5,0	126,7 ±4,6
3-группа – окклюзия СМА + раствор лидокаина 5мг/кг+ раствор натрия хлорида 0,9% ad 1,5 мл и/п.	7	109,2+6,1	77,9±6,8*!	119,7 ±9,5

*Примечание: * - различия статистически значимы по отношению к группе 1, p<0,05;*

! - различия статистически значимы по отношению к группе 2, p<0,05

Преишемические и постишемические показатели pH, PO2, PCO2 достоверно не различались (табл. 2).

Таблица 2 - Показатели PCO2, PO2, pH до эксперимента и после окклюзии СМА в исследуемых группах, (M±m)

DOI: https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.138.32.2

До эксперимента	1-группа (контроль) – окклюзия СМА	2-группа (контроль 1) – окклюзия СМА + раствор натрия хлорида 0,9%-1,5 мл и/п;	3-группа – окклюзия СМА + раствор лидокаина 5мг/кг+ раствор натрия хлорида 0,9% ad 1,5 мл и/п.
PO2 (мм рт. ст.)	92,6±8,9	95,9±5,8	90,7±4,47
PCO2 (мм рт. ст.)	37,3±2,3	36,2± 1,6	35,4± 1,22

 © Авторы статьи / Authors of the article

До эксперимента	1-группа (контроль) – окклюзия СМА	2-группа (контроль 1) – окклюзия СМА + раствор натрия хлорида 0,9%-1,5 мл и/п;	3-группа – окклюзия СМА + раствор лидокаина 5мг/кг+ раствор натрия хлорида 0,9% ad 1,5 мл и/п.
PH	7,43±0,02	7,43±0,02	7,4±0,01
После эксперимента	-	-	-
PO2 (мм рт. ст.)	86,5±8,6	97,7±9,0	94,8±3,5
PCO2 (мм рт. ст.)	41,0± 1,1	37,5± 1,2	39,8±2,6
PH	7,34±0,02	7,37±0,01	7,37±0,01

*Примечание: * - различия статистически значимы по отношению к группе 1, p<0,05;*

! - различия статистически значимы по отношению к группе 2, p<0,05

Распределение ишемических изменений было сходным во всех группах, различаясь только по степени тяжести. Неокортикальные повреждения, ограниченные III–IV слоями коры, были наиболее выражены в областях, кровоснабжаемой передней и средней мозговыми артериями, сужаясь кзади по мере приближения к области, которую кровоснабжает задняя мозговая артерия. Минимальное повреждение полосатого тела было обнаружено у трех из семи крыс как в группе 1, так и в группе 2, получавшей физиологический раствор, а также у одной из семи крыс, получавших лидокаин. В заднем мозге ишемические изменения были ограничены червем мозжечка и наблюдались только у тех крыс, у которых зафиксировано повреждение полосатого тела. Из всех областей мозга ишемические изменения были наиболее тяжелыми в гиппокампе: ишемическиповрежденные нейроны наблюдались у всех крыс (рис.1.).

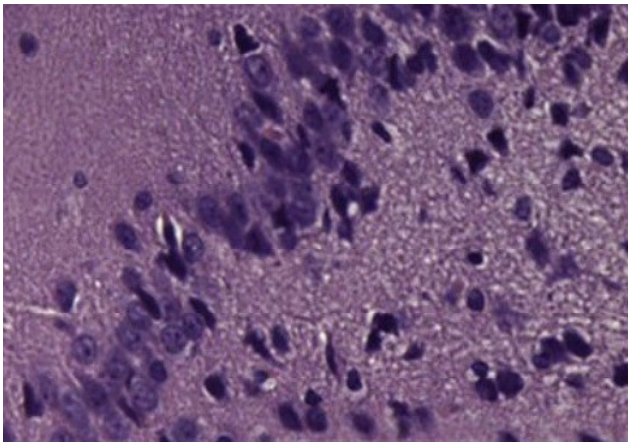

Рисунок 1 - Пример микрофотографии гиппокампа, группа 3, X 400, окр. гематоксилин+эозин
DOI: https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.138.32.3

В этой области в равной степени были задействованы пирамидные нейроны CA1 / CA2 и CA3, за которыми следовали область CA4 и зубчатая извилина. Общее количество клеток в исследованных зонах не различалось между группами. В пределах сектора CA1/CA2 гиппокампа у крыс, получавших лидокаин, наблюдалось меньшее ишемическое повреждение нейронов (0,34±0,14), чем в двух других группах (таб.3.).

Таблица 3 - Количественная оценка поврежденных нейронов у крыс, подвергшихся окклюзии СМА

DOI: https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.138.32.4

Участок	Исследуемые группы		
	1-группа (контроль) – окклюзия СМА	2-группа (контроль 1) – окклюзия СМА + раствор натрия хлорида 0,9%-1,5 мл и/п;	3-группа – окклюзия СМА + раствор лидокаина 5мг/кг+ раствор натрия хлорида 0,9% ad 1,5 мл и/п.
Субикулум	0,17+0,14	0,38±0,17	0,33±0,19
CA1/CA2	0,64±0,09	0,70±0,10	0,34+0,14
CA3	0,80±0,05	0,59±0,13	0,31 ±0,14*

 © Авторы статьи / Authors of the article

Участок	Исследуемые группы		
	1-группа (контроль) – окклюзия СМА	2-группа (контроль 1) – окклюзия СМА + раствор натрия хлорида 0,9%-1,5 мл и/п;	3-группа – окклюзия СМА + раствор лидокаина 5мг/кг+ раствор натрия хлорида 0,9% ad 1,5 мл и/п.
СА4	0,47±0,12	0,42+0,17	0,32±0,16
Зубчатая извилина	-		
Супрапирамидальное лезвие	0,16+0,09	0,13±0,08	0,28±0,15
Инфрапирамидальное лезвие	0,53±0,09	0,40±0,16	0,35±0,17
Фронтальная кора	0,34+0,06	0,19±0,09	0,27±0,12
Кора	0,42±0,08	0,26±0,10	0,28±0,10

*Примечание: * - различия статистически значимы по отношению к группе 1, p<0,05*

В группе 3, было зафиксировано статистически значимое снижение поврежденных нейронов в участке СА3 на 61,25%, в сравнении с группой 1, p<0,05. В нашем исследовании ишемическое повреждение нейронов было одинаково выражено как в участках СА1/СА2, так и в участке СА3. Наши данные показывают, что лидокаин оказывает незначительное благоприятное воздействие на нейроны, подвергшиеся частичной транзиторной ишемии, при чем только в наиболее уязвимой области гиппокампа (СА3). Очевидно, что точная оценка поврежденных нейронов не обязательно может отражать их конечную судьбу. Возможно, потенциальная стабилизация мембраны на фоне применения лидокаина может ингибировать трансмембранные потоки ионов, тем самым снижая энергетические потребности активных транспортных систем.

Заключение

Вероятнее всего, стабилизация мембран нейронов, вызванная лидокаином, может уменьшить высвобождение свободных жирных кислот и тем самым ингибировать выработку простагландинов и токсичных свободных радикалов [6], [9], [10]. Нейропротекция лидокаином оказалась лишь частичной, во-первых, лидокаин может обладать лишь ограниченными защитными фармакологическими свойствами, во-вторых, препарат, по всей вероятности, выводится из кровообращения в течение нескольких часов и поэтому оказывает лишь временный эффект. В заключение можно сказать, что лидокаин способен оказывать лишь временное положительное влияние на ишемию мозга у крыс.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Zhao L.Q. Neuroprotection of Oral Edaravone on Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats. / L.Q. Zhao, A. Parikh, Y.X. Xiong // Neurotoxicity Research. — 2022. — 4. — p. 995-1006.

2. Alfke K. Cerebral Ischemia. / K. Alfke, O. Jansen // Radiologe. — 2014. — 18. — p. 100-121.

3. Appendix A to the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS No. 123): Guidelines for accomodation and care of animals (Article 5 of the Convention) // Council of Europe. — 2006. — URL: https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list?module=treaty-detail&treatynum=123. (accessed: 27.09.23)

4. Inchina V.I. A Study of the Severity of Neurological Deficit in Rats with Cerebral Pathology of Traumatic Genesis and Concomitant Hypoxia in the Acute Period. / V.I. Inchina, D.M. Korobkov, A.O. Petrunin // Modern Problems of Science and Education. — 2020. — 3. — p. 1-8.

5. Koizumi J. Experimental Studies of Ischemic Brainedema. I: a new experimental model of cerebral embolism in rats in which recirculation can be introduced in the ischemic area. / J. Koizumi // Journal of Stroke. — 1986. — 8. — p. 1-8.

6. Zhang Y.M. Effect of Acupuncture on the Notch Signaling Pathway in Rats with Brain Onjury / Y.M. Zhang, S.X. Chen, Q.F. Dai // Chin J Integr Med. — 2015. — 24 (7). — p. 537-544.

7. Reference Manual for AcqKnowledge® 4.4 Software & MP150/MP36R, BioHarness, B-Alert Mobita or Stellar Hardware/Firmware on Windows® 10, 8, 7 or Vista, or Mac OS® X 10.5-10.9 // BIOPAC Systems, Inc. — 2010. — URL: https://www.biopac.com/wp-content/uploads/BSL-PRO-3_7-Manual.pdf. (accessed: 27.09.23)

 © Авторы статьи / Authors of the article

8. Morris G.P. Comparative Study of Variables Influencing Ischemic Injury in the Longa and Koizumi Methods of Intraluminal Filament Middle Cerebral Artery Occlusion in Mice. / G.P. Morris, A.S. Dain // PLOS One. — 2016. — 12. — p. 148-158.

9. Liu Y. Lidocaine Improves Cerebral Ischemia-reperfusion Injury in Rats through cAMP/PKA Signaling Pathway // Y.Liu // Exp Ther Med. — 2020. — 20(1). — p. 495-499.

10. Mallard C. Modeling Ischemia in the Immature Brain: How Translational Are Animal Models?. / C. Mallard, Z.S. Vexler // Stroke. — 2015. — 46 (10). — p. 3006-3011.