

2. У зоні впливу шламонакопичувачів та шлакових відвалів металообробних підприємств створюються штучні геохімічні аномалії, де концентрація деяких важких металів може в десятки разів перевищувати фонові значення. Однак поширення таких аномалій, як правило, не виходить за встановлені розміри санітарно-захисних зон цих об'єктів.

3. Найбільшу небезпеку для підземних водойм в умовах індустріального міста становлять неупорядковані місця поховання змішаних (побутових і промислових) відходів, забруднення від яких сягає першого ґрунтового водоносного шару та робить непридатною воду для господарсько-питних потреб.

### Бібліографічні посилання

1. **ГОСТ 17.4.3.06.86.** Ґрунти. Загальні вимоги до класифікації ґрунтів за впливом на них хімічних забруднюючих речовин.
2. **Рахманин Ю. А.** Современные научные проблемы совершенствования методологии оценки риска здоровью населения / Ю. А. Рахманин, С. М. Новиков, С. И. Иванов // Гигиена и санитария. – 2005. – № 2. – С. 7–10.
3. **Симонова В. И.** Атомно-абсорбционные методы определения элементов в породах и минералах – Новосибирск: Изд-во АН СССР, 1987. – С. 75–112.
4. **Фадєєв А. І.** Фоновий вміст мікроелементів у ґрунтах України. – Харків, 2003. – С. 45–50.

*Надійшла до редколегії 24.01.06.*

**УДК 612.83**

О. О. Шугуров, О. Ю. Сорокіна, О. А. Шугуров

*Дніпропетровський національний університет,  
Дніпропетровська медична академія*

### ПОРІВНЯЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ МІСЦЕВИХ АНЕСТЕТИКІВ НА СПИННИЙ МОЗОК

В експериментах на кішках вивчено характер розвитку пригнічення нейрональної активності залежно від часу впливу на мозок або нерв анестетиків місцевої дії (новокаїн, лідокаїн, бупівакаїн) у однакових концентраціях. Показано, що пригнічення нейрональної активності залежно від того, впливали на мозок або нерв, а також залежно від анестетика, мало різну динаміку. Аферентні розряди мали таку саму тенденцію пригнічення, як і компоненти потенціалів дорсальної поверхні. Для практичних цілей рекомендовано використовувати комплекс препаратів із різними характеристиками часового пригнічення нейрональної активності.

Development of neuron's depression subject to time after influence of local anesthetics (lidocaine, novocaine and bupivacaine) on a spinal cord or nerve in equal concentrations was experimentally studied in cats. Depressing neuronal activity has the different dynamics depending on presence of influence on a spinal cord/nerve and on the anesthetic kind. The AS changes had the same tendency to oppression as CDP components. It is judged that for practical purposes it is necessary to use combinations of preparations of the various characteristics of temporary depressing activity of neurons.

#### Вступ

Місцеві анестетики, такі як лідокаїн, тримекаїн, новокаїн, бупівакаїн тощо, вже порівняно давно використовують не тільки як знеболювальне, а і як тестові речовини, що здатні змінити роботу механізмів регуляції різних відділів ЦНС. Анестетик часто використовують шляхом введення речовини у вену [12]. При цьому

дія може бути зареєстрована не тільки на спінальному рівні, а також і на рівні складних поведінкових реакцій. Загальна анестезія впливає на такі регуляторні системи, як пресинаптичне гальмування, нейрони желатинозної субстанції, що викликають деполяризацію первинних аферентів [6; 7] у спинному мозку (СМ). Раніше спостереження в основному стосувалися вивчення пригнічення активності на нейрональному рівні [3; 15] при проведенні розрядів у тонких С-волокнах і зменшенні болю [13; 16], а також на рівні моторного виходу СМ [8].

Місцеві анестетики активно використовуються для знеболювання [5; 6] при операціях у вісцеральних відділах шляхом ін'єкцій у субарахноїдальний простір СМ (так звана спінальна анестезія). Таке застосування викликає стійку анальгезію на час операції, але надмірна тривалість ефекту анестезії найчастіше сильно впливає на відновлення регуляторних функцій у ремісійний період.

У даний час активно використовується реєстрація потенціалів мозку для аналізу ступеня розвитку болю та його гальмування [4]. На спінальному рівні дослідження впливу анестетиків на масові потенціали спинного мозку обмежилися тільки їх початковими негативними компонентами [1], які пов'язані з відносно товстими аферентними волокнами гр.  $A_\alpha$  і  $A_\beta$ , а також позитивними, що відображають роботу механізму пресинаптичного гальмування [11].

У даній роботі досліджується вплив різних місцевих анестетиків на сумарну нейрональну активність СМ в умовах застосування однакових доз із метою порівняння ефекту анальгезії, а також часу та якості відновлення роботи регуляторних систем спинного мозку у період ремісії.

### Матеріал і методи досліджень

Дослідження проведено на 12 кішках. Під наркозом (тіопентал-натрій, 50 мг/кг, у черево) проводили ламінектомію мозку в області  $L_4-S_2$  сегментів, на задній кінцівці відпрепаровували нерви *n. tibialis*, *n. peroneus communis*, *n. peroneus superficialis*, на які за допомогою гачкових електродів подавали подразнення силою 3 пороги (П) (щодо високопорогових волокон), тривалістю 0,3 мс.

Реєстрували прихідні розряди в аферентах (АР) дорсальних корінців (ДК) та масові потенціали дорсальної поверхні (ПДП) СМ. Для підвищення інформативності всі реєстрації отримані методом синхронізованого накопичення відповідей на ЕОМ. Далі на спинний мозок впливали одним із місцевих анестетиків (лідокаїн, новокаїн, бупівакаїн) у рівних дозах і концентрації активної речовини (1, 2, 5 %). Для впливу на провідні шляхи з неактивної речовини робили ванночку, куди заливали препарат і клали відпрепарований нерв.

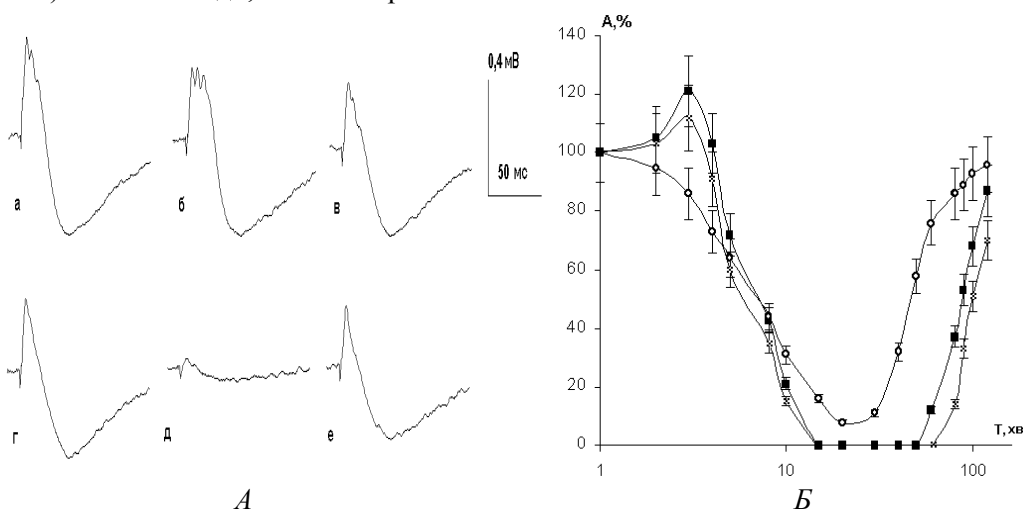
Під час експерименту температуру тіла тварини підтримували на рівні  $+38^\circ\text{C}$  за допомогою грілки. Після закінчення дослідів здійснювали евтаназію шляхом передозування барбітурату.

### Результати та їх обговорення

Для визначення ефекту дії анестетика на нейрони СМ проводили порівняльні дослідження пригнічення потенціалів мозку при впливі препарату безпосередньо на мозок (аплікація в районі  $S_2$ -сегмента), а також на нерв проксимальніше місця подразнення. У випадку впливу на мозок лідокаїну або новокаїну вже через 1–2 хв. (рис. 1, А) спостерігалось початкове зниження найбільш амплітудного першого негативного ( $N_1$ ) компонента на 15–20 %, при цьому другий і третій негативні компоненти ( $N_2$ ,  $N_3$ ) ПДП навіть дещо зростали. Р-хвиля, що відбиває рівень деполяризації пресинаптичного гальмування активності у аферентних волокнах,

досить стійка і у перші хвилини змінюється мало. Проте подальша дія анестетика вела до того, що темп пригнічення  $N_2$  і  $N_3$ -компонентів випереджав темп для № 1 (рис. 1, Б). У результаті пізні негативні компоненти вже до 10–15-ї хвилини цілком зникали, що було більше виражено у випадку застосування лідокаїну відносно новокаїну (на 5–10 %).  $N_1$ -компонент практично цілком (до 10 % свого розміру) зменшувався у період до 15–20 хв. після початку впливу. Пов'язана з розрядами у волокнах  $A_\beta$   $P$ -хвиля зменшується до нуля.

Далі, після порівняно невеликого часу повного пригнічення (15–20 хв.) починалося повільне підвищення амплітуди цього компонента. На рівень 50 % свого початкового розміру він виходив через 35–40 хв. Незважаючи на те, що 100 % свого максимального значення він досягав до кінця першої години, пізні компоненти були ще пригнічені (менше 75 %). Повне відновлення потенціалу спостерігалось через 120–150 хв. Підвищення швидкості відновлення відповіді можна отримати, промиваючи мозок фізіологічним розчином протягом 10–15 хв. При цьому період відновлення зменшувався до 80–100 хв. У цілому новокаїн менш ефективний (на 5–10 %) як за силою дії, так і за її тривалістю.



**Рис. 1. Зміна амплітуд компонентів ПДП залежно від часу після аплікації лідокаїну на мозок:**

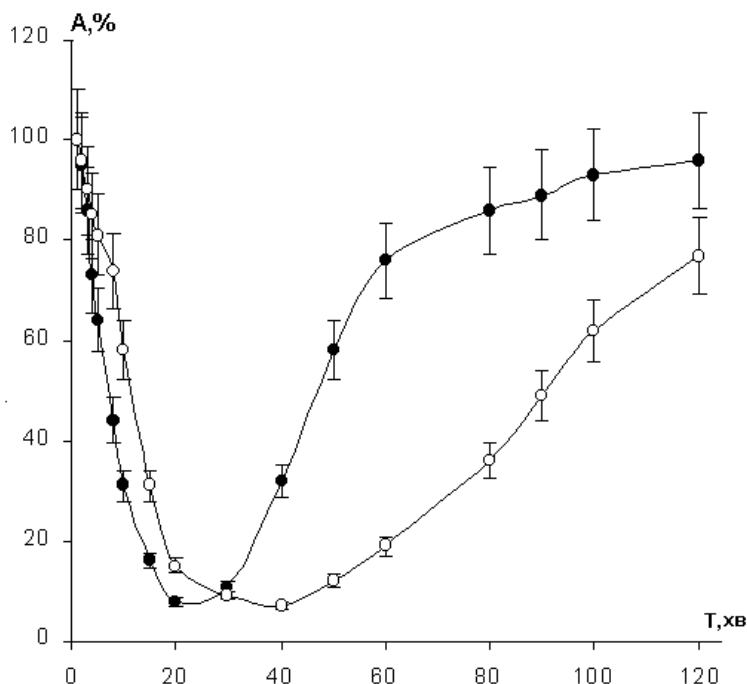
*А* – ПДП у різні терміни після аплікації на мозок лідокаїну (2 %, 1 мл) (*а* – контроль (до застосування), *б* – через 2 хв., *в* – 7 хв., *г* – 12 хв., *д* – 18 хв. *е* – 45 хв. після застосування; калібрування спільне для всіх реєстрацій; наведено усереднені дані за результатами 10 накопичень); *Б* – графік залежності амплітуди компонентів ПДП від часу після застосування зазначеного вище анестетика (по осі  $X$  – час (хв.); по осі  $Y$  – амплітуда (у % від максимальної величини кожного компонента, отриманого до використання препарату); коло –  $N_1$ -компонент, квадрат –  $N_2$ -компонент; хрестик –  $N_3$ -компонент; криві побудовані за даними 8 дослідів, зазначені середньоквадратичні відхилення.

Відносно лідокаїну вплив бупівакаїну в цілому аналогічний, за винятком ряду специфічних особливостей (рис. 2). У початковій стадії всі негативні компоненти ПДП пригнічувалися практично рівномірно. Проте, в цілому, швидкість пригнічення в 1,5 раза нижча, ніж при впливі лідокаїну або новокаїну. Час до повного гальмування складав у середньому 15–18 хв. Відзначено також істотно більш пролонгований ефект пригнічення нейрональної активності – до 2,0–2,5 години при практично рівномірному виході з наркозу всіх нейрональних груп, що виражалось рівномірним збільшенням усіх негативних компонентів ПДП. Промивання мозку фізіологічним розчином прискорювало відновлення потенціалу в середньому на 25–30 хв.

Характер зміни ПДП при впливі будь-яких анестетиків на периферичний нерв мав свою специфіку. Після 7–10 хв. пригнічення  $N_1$ -компонент ще зберігається на фоні відсутності інших негативних хвиль. Амплітуда всіх компонентів відповіді до 40–50 хв. набирала початкове значення.

На рівні дорсальних корінців СМ викликані розряди у аферентах при впливі анестетика на мозок гальмувалися в такий спосіб (рис. 3). Спочатку швидко зменшувалися розряди, що йшли по товстих волокнах  $A_\alpha$  (аж до 3 хв.), після чого починали зникати більш пізні, які вже до 5-ї хв. аплікації практично цілком зникали. До 7–9-ї хв. розряди у волокнах  $A_\alpha$  починали поступово відновлюватися, негативні компоненти ПДП були відсутні 30–40 хв., після чого вони починали також проявлятися.

Як відомо, місцеві анестетики, такі як лідокаїн, новокаїн, тримекаїн, бупівакаїн зменшують збуджуваність м'язових і нервових волокон, мотонейронів, клітин спінальних гангліїв, зменшують амплітуду потенціалів дії, сповільнюють швидкість наростання заднього фронту потенціалу дії. Багато клітинних мембран можуть впізнавати різноманітні хімічні сполуки та створювати відповідну реакцію у зв'язку з цією сполукою, що підкреслює молекулярну схожість і вибірковість дії анестетиків [9].



**Рис. 2.** Зміни амплітуди  $N_1$ -компонента ПДП при аплікації на мозок лідокаїну (затуманені кружки) і бупівакаїну (порожні кружки): по осі Y – амплітуда компонента (у % від початкового рівня); по осі X – час після застосування препарату (хв.); показано середньоквадратичні відхилення; графік побудовано за середніми даними 8 дослідів.

Гальмівні ефекти анестетиків на рівні СМ пов'язані з дією речовини як на аферентні провідні шляхи, так і безпосередньо на нейрони та їхні аксони [10; 15]. Розходження в ефектах на рівні СМ при впливі препарату на мозок або периферичні нерви пов'язане з тим, на що конкретно впливає агент: тільки на нервові волокна, або разом на нервові волокна та нервові клітини. Тому в дослідженнях ми застосовували місцеві анестетики в рівних дозах при впливі як безпосередньо на периферичний нерв, так і на СМ у районі входу дорсальних корінців.

Як відомо [14], негативні компоненти ПДП пов'язані з активацією відповідних груп аферентних волокон:

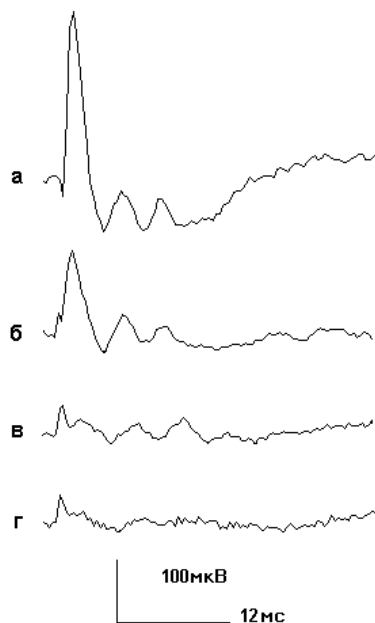
- моносинаптичні несементарні нейрони  $N_1$ -компонента, що несуть інформацію у висхідному напрямку, пов'язані з волокнами групи  $A_\beta$ ;

- полісинаптичні сегментарні нейрони  $N_2$ -компонента, пов'язані з волокнами  $A_{\gamma\delta}$ , що передають сигнали всередину мозку в напрямку до мотонейронів, здійснюючи складні рухові реакції;

- нейрони пізнього  $N_3$ -компонента, відповідальні за первинне опрацювання повільних сенсорних модальностей, включаючи і ноцицептивну, пов'язані з волокнами  $A_\delta$  і  $C$ .

Визначаючи ступінь гальмування потенціалу, що відбиває сумарний ЗПСП тієї або іншої групи нейронів, можна з достатнім ступенем точності говорити про ефективність впливу лікарського препарату на окремі нейрони або навіть на механізми первинної обробки сенсорних сигналів на вході ЦНС.

У випадку впливу анестетика на нерв пригнічення компонентів пропорційне, компоненти багато в чому зменшувалися рівномірно, перерозподіл амплітуд компонентів ПДП йшов в основному за рахунок кількісного складу волокон різних груп і зменшення в них потенціалів дії (ПД). Як наслідок, при поступовому поверненні величини ПДП до норми через 30–40 хв. амплітуда кожного компонента росла пропорційно та рівномірно. У результаті через 60–120 хв. ПДП повертався до свого початкового стану.



**Рис. 3. Зміни АР у ДК при впливі на мозок лідокаїну (осцилограми):**  
**а** – АР у нормі; **б** – через 2 хв. після аплікації; **в** – через 4 хв.; **г** – через 6 хв.;  
наведено типові дані одного з дослідів.

При впливі на СМ у зазначених нижніх сегментах лідокаїн і новокаїн впливав як на ДК, так і на нейрони СМ, змінюючи тим самим характер часової течії пригнічення потенціалів. Оскільки анатомічно нейрони  $N_1$ -компонента містяться в вищих шарах мозку порівняно з полісинаптичними нейронами, дія активної речовини на фоні загального послідовного зменшення відповідей дає визначену

добавку у гальмування. У зв'язку з тим, що клітини  $N_1$ -компонента, вірогідно, запускають спеціальні ланцюги регулювання полісинаптичних  $N_2$ -нейронів [2], прискорене гальмування перших на певний час здатне «розгальмувати» активність других, що знаходить своє відображення у короткочасному зростанні пізніх ( $N_2$ ,  $N_3$ ) компонентів. Проте сам характер поширення активності в полісинаптичних ланцюгах такий, що пригнічення відповідей на першому синаптичному перемиканні призводить до гальмування реакції в цілому. Тому надалі «модуль» пригнічення полісинаптичних відповідей починає перевищувати таке значення для моносинаптичних. У результаті пізні компоненти, пов'язані з волокнами групи  $A_\chi$  і  $A_\delta$ , зникають раніше, ніж  $N_1$ -компонент.

При впливі бупівакаїну ефект дещо відрізняється, можливо, за рахунок його повільнішого впливу на всі структури. У зв'язку з цим розгальмовування пізніх компонентів не встигає проявитися, а пригнічення волокон, що активують СМ, уже починає з'являтися. Як наслідок, амплітуда усіх негативних хвиль відповіді поступово зменшується. Відновлення ПДП розвивається за зворотним сценарієм (рис. 1, Б). Вимивання анестетика спинномозковою рідиною йде від зовнішніх областей СМ до внутрішніх (у яких розташовані полісинаптичні компоненти). У результаті першим відновлюється  $N_1$ -компонент. Проте час відновлення при впливі речовини на мозок набагато більший, ніж у випадку застосування анестетика на нерв, що пов'язано з необхідністю розщеплення препаратів у великому об'ємі мозку. При впливі ж на нерв, у наших дослідах, анестетик взаємодіє тільки з нервом, але не м'язовими тканинами.

### Висновки

На ефект пригнічення нейрональної активності впливає як тип використаного анестетика, так і метод його застосування. При його аплікації безпосередньо на мозок ефект більш тривалий і пов'язаний із впливом як на вхідні нервові волокна, так і на нейрони СМ. У цьому випадку суттєво змінюються характер пригнічення нейронів, що діють у верхніх шарах дорсального рога, та розгальмування активності нейронів залежно від часу після застосування препарату. Пресинаптичне гальмування, вірогідно, зменшує свою ефективність головним чином завдяки зменшенню сумарної потужності розрядів у аферентах.

При впливі анестетика на нерв усі компоненти відповідей відновлюються пропорційно, при впливі на мозок відзначено повільне відновлення раннього  $N_1$ -компонента та ще більш віддалене для пізніх. Різні анестетики з різноманітною швидкістю і тривалістю впливають на структури мозку. Лідокаїн і новокаїн діють порівняно швидко й ефективно, але менш тривалий час, ніж бупівакаїн. Вихід із наркозу для перших двох компонентів йде поетапно (від швидких систем до повільних).

Таким чином, такі відомі анестетики як новокаїн, лідокаїн, бупівакаїн, хоча й впливають на нервові структури односпрямовано, але мають різну швидкість дії та різну послідовність гальмування нервової активності мозку. Мабуть, тому, залежно від умов операції на людині, доцільно використовувати змішане дозування (наприклад, лідокаїн – бупівакаїн) у різних дозах (залежно від заданого часу роботи) для згладжування ефектів нерівномірності анестезії різноманітних препаратів.

### Бібліографічні посилання

1. Дія лідокаїну, клофеліну та дімедролу, що прикладені до поверхні спинного мозку, на його викликану біоелектричну активність / В. Т. Мамчур, С. І. Забашний,

- Т. А. Краюшкіна, Т. В. Холодницький // XIV з'їзд Українського фізіол. товариства. Тези доповідей. – К.: 1994. – С. 60.
2. **Ефанова С. Г.** Исследование происхождения поздних негативных компонентов потенциала дорсальной поверхности спинного мозга кошки / С. Г. Ефанова, О. А. Шугуров, О. О. Шугуров // Социально-медицинские аспекты охраны здоровья. – Д.: Дніпро, 1995. – С. 74–75.
  3. **Кияткин Е. А.** Нейрофизиология и нейрохимия процессов, связанных с болью и анальгезией / Е. А. Кияткин, Ю. В. Буров // Изв. АН СССР. Сер. биол. – 1987. – № 1. – С. 119–134.
  4. **Ургалиев Ж. Ш.** Оценка боли посредством вызванных потенциалов мозга / Ж. Ш. Ургалиев, Е. Е. Мейзеров // Актуал. проблемы современ. биол. – Алма-Ата: Мин-во нар. образ. КазССР, 1991. – С. 57–58.
  5. **Bonica J. J.** Advanced in pain research and therapy / J. J. Bonica, J. C. Liebeslind, D. G. Athessard – New York: Raven Press, 1978. – Vol. 3. – 956 p.
  6. **Cutaneous responsiveness** of lumbar spinal dorsal horn neurons is reduced by general anesthesia, an effect dependent in part on GABAA mechanisms / K. Ota, T. Yanagidani, K. Kishikawa et al. // J. Neurophysiol. – 1998. – Vol. 80, N 3. – P. 1383–1390.
  7. **Effects of pentobarbital** on heterosegmentally activated dorsal root depolarization in the rat. Investigation by sucrose-gap technique in vivo / K. Shimoji, N. Fujiwara, S. Denda et al. // Anesthesiology. – 1992. – Vol. 76, N 6. – P. 958–966.
  8. **Electrophysiological properties** of lumbar motoneurons in the alpha-chloralose-anesthetized cat during carbachol-induced motor inhibition / M. C. Xi, R. H. Liu, J. Yamuy et al. // J. Neurophysiol. – 1997. – Vol. 78, N 1. – P. 129–136.
  9. **LaBella F. S.** Is there a general anesthesia receptor? // Can. J. Physiol., Pharmacol. – 1981. – Vol. 59, N 5. – P. 432–442.
  10. **Levy R. A.** Presynaptic control of input to the central nervous system // Can. J. Physiol., Pharmacol. – 1980. – Vol. 59, N 7. – P. 751–766.
  11. **Li R.** Spinal evoked potential P-wave elicited by C fiber input and depressed by analgetic factors / R. Li, Y. X. Yu // Neuro Report. – 1991. – Vol. 2, N 4. – P. 205–207.
  12. **Mongan P. D.** Intravenous anesthetic alterations on the spinal-sciatic evoked response in swine / P. D. Mongan, R. E. Peterson // Anesth Analg. – 1993. – Vol. 77, N 1. – P. 149–154.
  13. **Raja S. N.** Peripheral mechanisms of somatic pain / S. N. Raja, R. A. Meyer // Anesthesiology. – 1988. – Vol. 68, N 4. – P. 571–590.
  14. **Spinal cord potentials** evoked by cutaneous afferents in the monkey / J. E. Beall, A. E. Applebaum, R. D. Foreman, W. D. Willis // J. Neurophysic. – 1977. – Vol. 40, N 2. – P. 199–211.
  15. **Tabatabai M.** Effects of lidocaine and bupivacaine on electrophysiological properties of the nerve cells in rat / M. Tabatabai, A. M. Booth // Anesthesiology. – 1988. – Vol. 69, N 3A, Suppl. – P. 864.
  16. **Weisenberg M.** Pain and pain control // Psychological Bull. – 1977. – Vol. 84, N 5. – P. 1008–1044.

*Надійшла до редколегії 15.01.06.*