

<http://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-12-18>

ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛИДОКАИНА И РОПИВАКАИНА НА СЕДАЛИЩНЫЙ НЕРВ И ДВУГЛАВУЮ МЫШЦУ КРЫС

Р. Е. ЛАХИН, И. А. ГЕМУА, П. Г. ТОЛКАЧ

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, РФ

Местные анестетики, проникая внутрь клетки, кроме блокады натриевых каналов, воздействуют на другие процессы, способствуя развитию апоптоза клетки. **Цель исследования:** изучение повреждающего действия лидокаина и ропивакаина на седалищный нерв и двуглавую мышцу крыс.

Двойное слепое рандомизированное исследование. Контрольная группа с введением 0,9%-ного раствора NaCl. Исследуемые концентрации лидокаина – 0,5, 1, 1,5, 2%; ропивакаина – 0,25, 0,5, 0,75, 1%. Под ультразвуковым контролем вводили по 0,2 мл периневрально седалищного нерва и 0,2 мл внутрь двуглавой мышцы. Забор препаратов осуществляли через 1 ч после введения. При инъекции 0,9%-ного раствора NaCl некроза клеток или апоптоза в мышце и нерве не обнаружено, выявлены единичные клетки воспалительного типа. Введение всех концентраций местных анестетиков вызывало воспалительную инфильтрацию и повреждение мышечной ткани и нервных стволов по сравнению с 0,9%-ным раствором NaCl. Увеличение выраженности повреждения и воспалительной инфильтрации зависело от концентрации местного анестетика. Чем выше концентрация ропивакаина или лидокаина, тем больше повреждение и воспалительные изменения.

Исследование показало наличие нейро- и миотоксичного действия всех концентраций лидокаина и ропивакаина по сравнению с 0,9%-ным раствором NaCl. Выявлена зависимость усиления повреждения и нарастания воспалительной инфильтрации в мышце и периферическом нерве от увеличения концентрации местного анестетика.

Ключевые слова: крысы-альбиносы, ропивакаин, лидокаин, местный анестетик, миотоксичность, нейротоксичность, скелетные мышцы, седалищный нерв

Для цитирования: Лахин Р. Е., Гемуа И. А., Толкач П. Г. Двойное слепое рандомизированное исследование токсического воздействия лидокаина и ропивакаина на седалищный нерв и двуглавую мышцу крыс // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 12-18. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-12-18

A DOUBLE-BLIND RANDOMIZED STUDY ON THE TOXICITY OF LIDOCAINE AND ROPIVACAINE ON SCIATIC NERVE AND BICEPS MUSCLE OF RATS

R. E. LAKHIN, I. A. GEMUA, P. G. TOLKACH

S. M. Kirov Military Medical Academy, Russian Ministry of Defense, St. Petersburg, Russian Federation

The purpose of the study was to examine the damaging activity of Lidocaine and Ropivacaine on the sciatic nerve and biceps muscle of rats. A double blind randomized study was conducted. The control group received injection of 0.9% NaCl. The following concentrations of Lidocaine were examined – 0.5, 1, 1.5, and 2. For Ropivacaine, these concentrations were 0.25, 0.5, 0.75, and 1. Under the US control, 0.2 ml were injected along the perineural sciatic nerve and 0.2 ml into the two-headed muscle. The drugs were taken out in 1 hour after their injection. When injecting 0.9% NaCl no cell necrosis or apoptosis in the muscle and nerve were found, only single cells of inflammatory type were found. The administration of all concentrations of local anesthetics caused inflammatory filtration and damage to muscle tissue and nerve stems compared to 0.9% NaCl. Increased expression of damage and inflammatory infiltration depended on the concentration of the local anesthetic. The higher the concentration of Lidocaine or Ropivacaine was, the greater were the damage and inflammatory changes. The study demonstrated neurotoxic and myotoxic activity of all concentrations of Lidocaine and Ropivacaine compared to 0.9% NaCl. The dependence of damage strengthening and the growth of inflammatory filtration in the muscle and peripheral nerve on the increased concentration of the local anesthetic was revealed.

Key words: albino rat, bupivacaine, lidocaine, local anesthetic, myotoxicity, neurotoxicity, skeletal muscles, sciatic nerve

For citations: Lakhin R.E., Gemua I.A., Tolkach P.G. A double-blind randomized study on the toxicity of lidocaine and ropivacaine on sciatic nerve and biceps muscle of rats. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 4, P. 12-18. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-12-18

В настоящее время регионарные блокады широко используются при проведении анестезии, послеоперационного обезболивания, лечения острой и хронической боли. Для проявления основного действия местные анестетики необходимо подвести к нервным структурам, где и происходит прерывание нервного импульса за счет блокады вольтаж-зависимых натриевых каналов [11]. Для блокады натриевых каналов молекулы местного анестетика проникают внутрь клетки, однако выявлено, что там они способны блокировать не только натриевые каналы [9, 17]. Местные анестетики также блокируют калиевые [10], кальциевые каналы [15], ингибируют системы второго мессенджера на метаболотропном

трансмембранном G-белке и по сопряжению рецепторов приводят к ингибированию внеклеточно регулируемой киназы или киназы внеклеточных стимулов (ERK – extracellular responsive kinase) и фосфатидил-инозитол-3-киназы (PI3K) [7, 18]. Кроме этого, блокируется митохондриальное фосфорилирование, истощая энергетические запасы клетки; на саркомере происходят кальций-зависимое ингибирование контрактильности и модуляция рианодиновых рецепторов саркоплазматического ретикулума мышечных клеток [4].

Все описанные механизмы приводят к нарушению жизнедеятельности клетки, что способствует развитию повреждения в тканях в местах их вве-

дения. Наиболее ярким проявлением локальной токсичности является повреждение нервов с развитием неврологического дефицита, поскольку местный анестетик подводит непосредственно к нервным стволам [12, 17]. Показана нейротоксичность таких популярных для регионарной анестезии местных анестетиков, как лидокаин, бупивакаин, ропивакаин [3, 7, 8]. Периферические нервные стволы проходят в мышечных тканях и межмышечных пространствах – воздействие местных анестетиков на мышечные клетки может вести к миотоксичности [3, 13].

Несмотря на интерес исследователей к проблеме локальной токсичности местных анестетиков, механизмы развития повреждения пока еще до конца не ясны. Нет ответа и на вопрос о восстановлении поврежденных клеток.

Цель исследования: изучить повреждающее действие лидокаина и ропивакаина на седалищный нерв и двуглавую мышцу крыс.

Материалы и методы исследования

Экспериментальное исследование одобрено независимым этическим комитетом на базе Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (протокол № 203 от 20.03.2018 г.). Работа выполнена с соблюдением правил использования и содержания лабораторных животных согласно приказу № 755 МЗ СССР от 12.07.1977 г. и рекомендаций Хельсинкской декларации. Проведена серия экспериментов на 45 беспородных половозрелых альбиносах крысах-самках массой 160–200 г.

Рандомизация и ослепление. Простая табличная рандомизация лабораторных животных на девять групп генерацией случайных чисел выполнена с помощью ресурса Research Randomizer (<https://www.randomizer.org>). Ослепление достигалось привлечением внешнего специалиста, который с соблюдением правил асептики и антисептики согласно таблице случайных чисел готовил и кодировал шприцы с анестетиками для введения лабораторным животным. После приготовления препаратов таблица распределения была запечатана в конверт. Исследователь вводил неизвестный для него кодированный препарат, осуществлял выведение животных из эксперимента и проводил забор материала. Кодированный материал передавали в лабораторию, где врач-патоморфолог выполнял гистологическое исследование. Ему были неизвестны препараты, вводимые лабораторным животным. После получения всех результатов конверт с таблицей распределения лабораторных животных на группы был вскрыт и проведено раскрытие полученной информации.

Распределение по группам в зависимости от вводимого препарата представлено в табл. 1.

Всем лабораторным животным выполняли блокаду седалищного нерва – параневрально вводили 0,2 мл препарата. Точность подведения контролировали с помощью ультразвуковой навигации ап-

Таблица 1. Распределение экспериментальных животных по группам

Table 1. Distribution of experimental animals by groups

№ группы	n	Концентрация	Наименование препарата
1-я группа (контрольная)	5	0,9%	Натрия хлорид
2-я группа	5	0,5%	Лидокаин
3-я группа	5	1%	Лидокаин
4-я группа	5	1,5%	Лидокаин
5-я группа	5	2%	Лидокаин
6-я группа	5	0,25%	Ропивакаин
7-я группа	5	0,5%	Ропивакаин
8-я группа	5	0,75%	Ропивакаин
9-я группа	5	1%	Ропивакаин

паратом SonoSite Edge линейным датчиком L25X частотностью 13–6 МГц. После параневрального введения, также под контролем ультразвука, вводили 0,2 мл препарата в двуглавую мышцу бедра.

Животных выводили из эксперимента через 1 ч после введения препарата. Для выведения использовали передозировку тиопенталом натрия. После выведения производили забор участка седалищного нерва и двуглавой мышцы, который фиксировали в 10%-ном формалине в течение 48 ч. Далее участки нерва и мышцы обезжировали, заливали в парафиновые блоки. Тканевые срезы толщиной 5–6 мкм помещали на предметные стекла. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а затем исследовали под световым микроскопом (Olympus BH-2). Оценка повреждения ткани проводилась отдельно для седалищного нерва и мышечной ткани в соответствии с модифицированными критериями P. Benoit et al. (1980) врачом-патоморфологом, ослепленным к идентификации препаратов и группы исследования.

В соответствии с модифицированными критериями P. Benoit et al. (1980) изменения в ткани оценивали от 0 до 3 баллов [2]. Воспалительные изменения ранжировали: 0 баллов – нет признаков воспаления, 1 балл – единичные воспалительные клетки, 2 балла – воспалительные клетки незначительны, расположены преимущественно вокруг сосудов, 3 балла – воспалительные клетки заполняют все интерстициальное пространство, пропитывают мышечную ткань, окружают сосуды и нервы. Повреждение клеток ранжировали: 0 баллов – отсутствие повреждения, 1 балл – единичные клетки или волокна с признаками некроза или апоптоза, 2 балла – множественные клетки с признаками клеточного повреждения по типу некроза или апоптоза, 3 – представляет собой разрушение больших объемов волокон, с вовлечением оболочек, фасций и других структур

Статистический анализ. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью компьютерной программы IBM SPSS Statistics 25.0. Данные степени повреждения представлены в виде медиа-

ны (Me) – квартиль 1(Q1); квартиль 3(Q3). Для определения наличия или отсутствия групповых различий в исследуемых показателях выполнен статистический анализ множественных сравнений с помощью критерия Крускала – Уоллиса. Для подробного последовательного анализа различий между группами после выявления групповых различий проведены апостериорные попарные сравнения данных с помощью непараметрических методов для несвязанных выборок (критерий Манна – Уитни). Статистическая значимость апостериорных сравнений (для $p < 0,05$) с учетом количества групп принята как $0,05/n$ (где n = количество групп). Парное сравнение данных представлено с помощью непараметрических методов для несвязанных выборок (критерий Манна – Уитни). Различия статистически значимы при $p < 0,05$. Оценка зависимости развития воспаления и повреждения от концентрации местного анестетика выполнена с помощью порядковой регрессии с логистической функцией построения связи. Представлены показатели ранговой корреляции по Спирмену, модели регрессии, критерии согласия, оценка процентной доли дисперсии по Нэйджелкерке.

Результаты исследования

Инъекция физиологического раствора лабораторным животным контрольной группы вызывала расширение межклеточных пространств и соединительнотканых перегородок. Признаков некроза клеток или апоптоза не обнаружено. У двух лабораторных животных в этой группе в зоне введения 0,9%-ного раствора хлорида натрия обнаружены единичные клетки макрофагального типа и нейтрофилы.

Введение местных анестетиков вызывало воспалительную инфильтрацию и повреждение мышечной и невралной ткани (табл. 2). В мышечной ткани выявляли неравномерный перимускулярный отек, апоптоз, группы мышечных волокон с дистрофическими изменениями в виде полихромазии и исчезновением поперечной исчерченности мускулатуры, определяли нейтрофильную инфильтрацию,

клетки макрофагального типа. В седалищном нерве после введения ропивакаина и лидокаина выявляли неравномерный отек структур нерва и дистрофические изменения нервных волокон, появление воспалительной инфильтрации.

Показатели повреждения в двуглавой мышце и в седалищном нерве в группах с введением ропивакаина и лидокаина статистически значимо отличались от контрольной группы (табл. 3). Кроме маркеров апоптоза и некроза мышечных клеток и отростков периферического нерва, выявлены статистические различия и в выраженности воспалительной инфильтрации в местах инъекции местных анестетиков по сравнению с введением 0,9%-ного раствора хлорида натрия (табл. 3).

В связи с наличием категориальных данных для оценки зависимости нарастания воспалительных изменений и повреждения от концентрации местного анестетика использовали построение порядковой регрессии. На первом этапе выполнена ранговая корреляция по Спирмену. Выявлена умеренная и сильная прямая связь между нарастанием признаков воспаления и повреждения мышечной ткани, стволов периферических нервов от увеличения концентрации лидокаина и ропивакаина (табл. 4, 5). Показатели регрессионной модели демонстрируют значимый вклад концентрации местного анестетика в увеличение признаков воспаления и повреждения ткани. Все построенные модели были статистически значимы и демонстрировали зависимость нарастания признаков воспаления и повреждения в двуглавой мышце и седалищном нерве крыс от концентрации местного анестетика. Анализ критериев согласия на основе хи-квадрата по Пирсону показывает отсутствие статистических различий наблюдаемых данных от прогностических расчетных величин, что свидетельствует о достижении высокой степени приближения порядковой регрессионной модели. Показатель Нэйджелкерке указывает на высокую процентную долю дисперсии признаков воспаления и повреждения в двуглавой мышце, а также седалищном нерве крыс, объяснимой при помощи порядковой регрессии.

Таблица 2. Изменения в мышечной ткани при введении лидокаина и ропивакаина через 1 ч после введения

Table 2. Changes in muscle tissue in 1 hour after administration of Lidocaine and Ropivacaine

Группы	Двуглавая мышца		Седалищный нерв	
	воспаление	повреждение	воспаление	повреждение
Контроль	0 (0;1)	0 (0;0)	0 (0;0,5)	0 (0;0)
Лидокаин 0,5%	1 (1;2)	1 (1;1)	1 (1;1,5)	1 (0,5;1)
Лидокаин 1,0%	2 (1;2)	1 (1;2)	2 (1;2)	1 (1;1,5)
Лидокаин 1,5%	2 (1,5;2)	1 (1;2)	2 (1,5;2)	1 (1;1,5)
Лидокаин 2,0%	3 (2;3)	2 (1;2)	2 (2;2,5)	2 (1;2)
Ропивакаин 0,25%	1 (1;2)	1 (1;1,5)	1 (1;1,5)	1 (1;1,5)
Ропивакаин 0,5%	2 (1;2)	1 (1;2)	1 (1;2)	1 (1;2)
Ропивакаин 0,75%	2 (1,5;2)	2 (1;2)	2 (1;2)	2 (1;2)
Ропивакаин 1,0%	2 (2;2)	2 (1,5;2)	2 (1,5;2)	2 (1,5;2)

Таблица 3. Статистические показатели попарного сравнения исследуемых групп с контрольной (критерий Манна – Уитни)
Table 3. Statistic rates of pair-wise comparison of the experimental groups with the control one (Mann-Whitney test)

Группы сравнений	Двуглавая мышца		Седалищный нерв		Показатели
	воспаление	повреждение	воспаление	повреждение	
1-я и 2-я группы	3,00	0,001	2,00	2,50	U
	-2,15	-3,00	-2,42	-2,45	Z
	0,03	0,001	0,02	0,01	p
1-я и 3-я группы	2,00	0,001	1,00	0,001	U
	-2,32	-2,83	-2,55	-2,89	Z
	0,02	0,001	0,01	0,001	p
1-я и 4-я группы	1,00	0,001	0,50	0,001	U
	-2,55	-2,83	-2,68	-2,89	Z
	0,01	0,001	0,01	0,001	p
1-я и 5-я группы	0,001	0,001	0,001	0,001	U
	-2,69	-2,89	-2,79	-2,83	Z
	0,01	0,001	0,01	0,001	p
1-я и 6-я группы	3,00	0,001	2,00	0,001	U
	-2,15	-2,89	-2,42	-2,89	Z
	0,03	0,001	0,02	0,001	p
1-я и 7-я группы	2,00	0,001	1,50	0,001	U
	-2,32	-2,83	-2,46	-2,83	Z
	0,02	0,001	0,01	0,001	p
1-я и 8-я группы	1,00	0,001	1,00	0,001	U
	-2,49	-2,83	-2,55	-2,83	Z
	0,01	0,001	0,01	0,001	p
1-я и 9-я группы	0,001	0,001	0,50	0,001	U
	-2,74	-2,89	-2,68	-2,89	Z
	0,01	0,001	0,01	0,001	p

Примечание: здесь и в табл. 4, 5 полужирный шрифт – статистически значимо

Таблица 4. Статистические показатели модели порядковой регрессии зависимости выраженности воспалительных изменений и повреждения клеток от дозировки местных анестетиков в двуглавой мышце крыс
Table 4. Statistic rates of ordinal regression of correlation between inflammatory changes and cell damage intensity with doses of local anesthetics in biceps muscle of rats

Показатели		Воспаление		Повреждение	
		лидокаин	ропивакаин	лидокаин	ропивакаин
Корреляция Спирмена	Коэффициент корреляции	0,640	0,526	0,548	0,447
	<i>p</i>	0,002	0,017	0,012	0,048
Показатели модели	-2 Log-правдоподобие	8,160	11,220	6,035	7,820
	Chi-квадрат	13,788	6,277	8,456	4,258
	<i>p</i>	0,032	0,049	0,037	0,023
Критерий согласия	Chi-квадрат по Пирсону	15,733	12,343	11,954	8,376
	<i>p</i>	0,876	0,794	0,954	0,734
Показатель Нэйджелкерке		0,581	0,356	0,466	0,356
Параметры модели	Оценка	-0,405	-1,386	-0,981	-0,981
	Критерий Вальда	0,197	1,537	0,462	0,462
	<i>p</i>	0,065	0,215	0,049	0,049

Обсуждение

В этом исследовании выполнено сравнение миотоксичного и нейротоксичного действия лидокаина и ропивакаина с 0,9%-ным раствором натрия хлорида. Токсическое действие местных анестетиков на мышечную и нервную ткань было выявлено в

различных исследованиях при изучении культивированных [6, 13], изолированных тканей [1] и в тканях лабораторных животных [14]. Однако выраженность воздействия различных местных анестетиков на мышечные, нервные клетки оценивается неоднозначно.

В нашем исследовании выявлено наличие миотоксичного эффекта всех концентраций ропи-

Таблица 5. Статистические показатели модели порядковой регрессии зависимости выраженности воспалительных изменений и повреждения клеток от дозировки местных анестетиков в седалищном нерве крыс

Table 5. Statistic rates within ordinal regression of correlation between inflammatory changes and cell damage intensity with doses of local anesthetics in sciatic nerve of rats

Показатели		Воспаление		Повреждение	
		лидокаин	ропивакаин	лидокаин	ропивакаин
Корреляция Спирмена	Коэффициент корреляции	0,643	0,447	0,522	0,447
	p	0,002	0,048	0,018	0,048
Показатели модели	-2 Log-правдоподобие	7,480	5,695	7,480	6,035
	Chi-квадрат	11,207	10,182	8,099	9,061
	p	0,011	0,017	0,044	0,028
Критерий согласия	Chi-квадрат по Пирсону	12,568	8,567	9,453	6,452
	p	0,72	0,79	0,87	0,83
Показатель Нэйджелкерке		0,531	0,539	0,430	0,487
Параметры модели	Оценка	-0,405	-1,386	-0,405	-1,386
	Критерий Вальда	0,197	1,537	0,197	1,537
	p	0,065	0,215	0,065	0,215

вакаина и лидокаина по сравнению с введением 0,9%-ного раствора хлорида натрия. Аналогичные данные о миотоксичности ропивакаина получали K. Yildiz et al. (2011) [19], O. Oz Gergin et al. (2019) [14], исследуя действие 0,5%-ного раствора, W. Zink et al. (2003) – 0,75%-ного раствора [20]. Hyun Jeong Kim et al. (2006) в культивированных кардиомиоцитах повреждающего действия ропивакаина и лидокаина не отметили [6]. Отдельно от признаков повреждения (апоптоза и некроза) оценивали признаки воспалительной реакции в местах введения анестетиков. Также выявлены статистические различия в инфильтрации воспалительными клетками при введении всех концентраций ропивакаина и лидокаина. В большинстве исследований воспалительные клетки или маркеры определяют вместе с признаками некроза и апоптоза, объединяя их единым понятием «повреждение» [14]. Возможно, воспалительная реакция следует за повреждением клеток, но это требует углубленного изучения.

Кроме миотоксического действия, обнаружено наличие нейротоксического эффекта всех концентраций ропивакаина и лидокаина по сравнению с введением 0,9%-ного раствора хлорида натрия. В ряде исследований и обзоров подчеркивались механизмы местных анестетиков на ряд сигнальных путей внутри клетки, которые в конечном счете приводят к активации митохондриального пути апоптоза клетки [7, 17]. Учитывая повреждающее действие на клетки нейронов, считается, что нейротоксичность местных анестетиков способствует периоперационным неврологическим осложнениям [16, 17]. В литературе нейротоксичность лидокаина исследована довольно широко. Y. Kanai et al. (2000) продемонстрировали повреждение мембран лидокаином изолированных периферических нервов [5], причем

лидокаину было присуще именно аксональное повреждение [7]. В нашем исследовании выявлены признаки аксональной дегенерации отдельных волокон, которые появились после введения и лидокаина, и ропивакаина. Нейротоксичность ропивакаина, по данным С. М. S. Cereda et al. (2012), также проявлялась в виде разрушения шванновских клеток и повреждения самих нейронов [3].

Преимуществом проводимого исследования стал статистический анализ зависимости нарастания воспалительных признаков и повреждения клеток от концентрации вводимого местного анестетика.

Ограничением исследования явился категориальный перевод гистологических изменений в ткани с ранжированием от 0 до 3 баллов, зависящий от субъективной оценки патоморфологом. В дальнейших исследованиях целесообразно подключить гистохимические маркеры повреждения отростков нейронов и мышечных клеток.

Заключение

Исследование показало наличие нейро- и миотоксического действия всех концентраций лидокаина и ропивакаина по сравнению с 0,9%-ным раствором хлорида натрия. В седалищном нерве обнаружены дистрофические изменения нервных волокон, нейтрофильная инфильтрация, клетки макрофагального типа. В двуглавой мышце определены перимускулярный отек, апоптоз, полихромазия с исчезновением поперечной исчерченности мускулатуры, появление отдельных и скоплений воспалительных клеток. Выявлена зависимость усиления повреждения и нарастания воспалительной инфильтрации в мышце и периферическом нерве от увеличения концентрации местного анестетика.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Barsa J., Batra M., Fink B. R. et al. A comparative in vivo study of local neurotoxicity of lidocaine, bupivacaine, 2-chloroprocaine, and a mixture of 2-chloroprocaine and bupivacaine // *Anesth. Analg.* – 1982. – Vol. 61, № 12. – P. 961–967.
2. Benoit P. W., Yagiela A., Fort N. F. Pharmacologic correlation between local anesthetic-induced myotoxicity and disturbances of intracellular calcium distribution // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1980. – Vol. 52, № 2. – P. 187–198.
3. Cereda C. M. S., Tofoli G. R., Maturana L. G. et al. Local neurotoxicity and myotoxicity evaluation of cyclodextrin complexes of bupivacaine and ropivacaine // *Anesth. Analg.* – 2012. – Vol. 115, № 5. – P. 1234–1241.
4. El-Boghdady K., Pawa A., Chin K. J. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives // *Local Reg. Anesth.* – 2018. – Vol. 11. – P. 35–44.
5. Kanai Y., Katsuki H., Takasaki M. Lidocaine disrupts axonal membrane of rat sciatic nerve in vitro // *Pain Pract.* – 2003. – Vol. 1, № 2. – P. 201.
6. Kim H. J., Sung S. R., Seo K. S. et al. Bupivacaine-induced apoptosis in the primary cultured cardiomyocytes via p38 MAPKs // *Korean J. Anesthesiol.* – 2016. – Vol. 50, № 6. – P. S48.
7. Lirk P., Haller I., Colvin H. P. et al. In vitro, lidocaine-induced axonal injury is prevented by peripheral inhibition of the p38 mitogen-activated protein kinase, but not by inhibiting caspase activity // *Anesth. Analg.* – 2007. – Vol. 105, № 6. – P. 1657–1664.
8. Lirk P., Haller I., Peter H. et al. In vitro, inhibition of mitogen-activated protein kinase pathways protects against bupivacaine- and ropivacaine-induced neurotoxicity // *Anesthesia & Analgesia.* – 2008. – № 5 (106). – P. 1456–1464.
9. Lirk P., Picardi S., Hollmann M. W. Local anaesthetics: 10 essentials // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2014. – Vol. 31, № 11. – P. 575–585.
10. Nakahira K., Oshita K., Itoh M. et al. Clinical Concentrations of local anesthetics bupivacaine and lidocaine differentially inhibit human Kir2.x inward rectifier k⁺ channels // *Anesth. Analg.* – 2016. – Vol. 122, № 4. – P. 1038–1047.
11. Nau C., Wang G. K. Interactions of local anesthetics with voltage-gated Na⁺ channels // *J. Membr. Biol.* – 2004. – Vol. 201, № 1. – P. 1–8.
12. Neal J. M., Barrington M. J., Brull R. et al. The second ASRA practice advisory on neurologic complications associated with regional anesthesia and pain medicine: Executive Summary 2015. // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2015. – Vol. 40, № 5. – P. 401–430.
13. Neal J. M., Salinas F. V., Choi D. S. Local anesthetic-induced myotoxicity after continuous adductor canal block // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2016. – Vol. 41, № 6. – P. 723–727.
14. Oz Gergin O., Bayram A., Gergin İ. S. et al. Comparison of myotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine: apoptotic activity and acute effect on pro-inflammatory cytokines // *Biotech. Histochem.* – 2019. – Vol. 4, P. 1–9.
15. Putrenko I., Ghavanini A. A., Meyer Schöniger K. S. et al. Central nervous system-toxic lidocaine concentrations unmask L-Type Ca²⁺ current-mediated action potentials in rat thalamocortical neurons // *Anesth. Analg.* – 2016. – Vol. 122, № 5. – P. 1360–1369.
16. Sondekoppam R., Tsui B. Factors associated with risk of neurologic complications after peripheral nerve blocks // *Anesth. Analg.* – 2017. – Vol. 124, № 2. – P. 645–660.
17. Verlinde M., Hollmann M., Stevens M. et al. Local anesthetic-induced neurotoxicity // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17, № 3. – P. 339.
18. Wang L.-Y., Li X., Han Y.-Z. Neuroprotection by epigallo catechin gallate against bupivacaine anesthesia induced toxicity involves modulation of PI3/Akt/PTEN signalling in N2a and SH-SY5Y cells // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8, № 9. – P. 15065–15075.
19. Yildiz K., Efesoy S. N., Ozdamar S. et al. Myotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine in a rat model // *Clin. Investig. Med.* – 2011. – Vol. 34, № 5. – P. 273–280.
20. Zink W., Seif C., Braun P. M. et al. The acute myotoxic effects of bupivacaine and ropivacaine after continuous peripheral nerve blockades // *Anesth. Analg.* – 2003. – Vol. 97. – P. 1173–1179.
1. Barsa J., Batra M., Fink B.R. et al. A comparative in vivo study of local neurotoxicity of lidocaine, bupivacaine, 2-chloroprocaine, and a mixture of 2-chloroprocaine and bupivacaine. *Anesth. Analg.*, 1982, vol. 61, no. 12, pp. 961-967.
2. Benoit P.W., Yagiela A., Fort N.F. Pharmacologic correlation between local anesthetic-induced myotoxicity and disturbances of intracellular calcium distribution. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1980, vol. 52, no. 2, pp. 187-198.
3. Cereda C.M.S., Tofoli G.R., Maturana L.G. et al. Local neurotoxicity and myotoxicity evaluation of cyclodextrin complexes of bupivacaine and ropivacaine. *Anesth. Analg.*, 2012, vol. 115, no. 5, pp. 1234-1241.
4. El-Boghdady K., Pawa A., Chin K.J. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. *Local Reg. Anesth.*, 2018, vol. 11, pp. 35-44.
5. Kanai Y., Katsuki H., Takasaki M. Lidocaine disrupts axonal membrane of rat sciatic nerve in vitro. *Pain Pract.*, 2003, vol. 1, no. 2, pp. 201-201.
6. Kim H.J., Sung S.R., Seo K.S. et al. Bupivacaine-induced apoptosis in the primary cultured cardiomyocytes via p38 MAPKs. *Korean J. Anesthesiol.*, 2016, vol. 50, no. 6, pp. S48.
7. Lirk P., Haller I., Colvin H.P. et al. In vitro, lidocaine-induced axonal injury is prevented by peripheral inhibition of the p38 mitogen-activated protein kinase, but not by inhibiting caspase activity. *Anesth. Analg.*, 2007, vol. 105, no. 6, pp. 1657-1664.
8. Lirk P., Haller I., Peter H. et al. In vitro, inhibition of mitogen-activated protein kinase pathways protects against bupivacaine- and ropivacaine-induced neurotoxicity. *Anesthesia & Analgesia*, 2008, no. 5 (106), pp. 1456-1464.
9. Lirk P., Picardi S., Hollmann M.W. Local anaesthetics: 10 essentials. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2014, vol. 31, no. 11, pp. 575-585.
10. Nakahira K., Oshita K., Itoh M. et al. Clinical Concentrations of local anesthetics bupivacaine and lidocaine differentially inhibit human Kir2.x inward rectifier k⁺ channels. *Anesth. Analg.*, 2016, vol. 122, no. 4, pp. 1038-1047.
11. Nau C., Wang G.K. Interactions of local anesthetics with voltage-gated Na⁺ channels. *J. Membr. Biol.*, 2004, vol. 201, no. 1, pp. 1-8.
12. Neal J.M., Barrington M.J., Brull R. et al. The second ASRA practice advisory on neurologic complications associated with regional anesthesia and pain medicine: Executive Summary 2015. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2015, vol. 40, no. 5, pp. 401-430.
13. Neal J.M., Salinas F.V., Choi D.S. Local anesthetic-induced myotoxicity after continuous adductor canal block. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2016, vol. 41, no. 6, pp. 723-727.
14. Oz Gergin O., Bayram A., Gergin İ.S. et al. Comparison of myotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine: apoptotic activity and acute effect on pro-inflammatory cytokines. *Biotech. Histochem.*, 2019, vol. 4, pp. 1-9.
15. Putrenko I., Ghavanini A.A., Meyer Schöniger K.S. et al. Central nervous system-toxic lidocaine concentrations unmask L-Type Ca²⁺ current-mediated action potentials in rat thalamocortical neurons. *Anesth. Analg.*, 2016, vol. 122, no. 5, pp. 1360-1369.
16. Sondekoppam R., Tsui B. Factors associated with risk of neurologic complications after peripheral nerve blocks. *Anesth. Analg.*, 2017, vol. 124, no. 2, pp. 645-660.
17. Verlinde M., Hollmann M., Stevens M. et al. Local anesthetic-induced neurotoxicity. *Int. J. Mol. Sci.*, 2016, vol. 17, no. 3, pp. 339.
18. Wang L.Y., Li X., Han Y.Z. Neuroprotection by epigallo catechin gallate against bupivacaine anesthesia induced toxicity involves modulation of PI3/Akt/PTEN signalling in N2a and SH-SY5Y cells. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015, vol. 8, no. 9, pp. 15065-15075.
19. Yildiz K., Efesoy S.N., Ozdamar S. et al. Myotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine in a rat model. *Clin. Investig. Med.*, 2011, vol. 34, no. 5, pp. 273-280.
20. Zink W., Seif C., Braun P.M. et al. The acute myotoxic effects of bupivacaine and ropivacaine after continuous peripheral nerve blockades. *Anesth. Analg.*, 2003, vol. 97, pp. 1173-1179.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
им. С. М. Кирова» МО РФ,
194044, Санкт-Петербург, ул. Клиническая, д. 4.
Тел./факс: 8 (812) 329-71-21.

Лажин Роман Евгеньевич

доктор медицинских наук,
профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: doctor-lahin@yandex.ru

Гемуа Инал Ардонбеевич

адъюнкт кафедры
анестезиологии и реаниматологии.
E-mail: inal.gemua@gmail.com

Толкач Павел Геннадьевич

преподаватель кафедры военной токсикологии
и медицинской защиты.
E-mail: pusher6@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

S.M. Kirov Military Medical Academy,
4, Klinicheskaya St.,
St. Petersburg, 194044.
Phone/Fax: +7 (812) 329-71-21.

Roman E. Lakhin

Doctor of Medical Sciences,
Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: doctor-lahin@yandex.ru

Inal A. Gemua

Post Graduate Student of Anesthesiology
and Intensive Care Department.
Email: inal.gemua@gmail.com

Pavel G. Tolkach

Teacher at the Department for Military Toxicology and Medical
Protection.
Email: pusher6@yandex.ru