

Лахин Р.Е., Гемуа И.А., Аверьянов Д.А.

ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МИОТОКСИЧНОСТИ ЛИДОКАИНА, БУПИВАКАИНА, ЛЕВОБУПИВАКАИНА И РОПИВАКАИНА У КРЫС

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства образования
Российской Федерации, 194044, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Актуальность. Миотоксичность местных анестетиков (МА) в клинической практике была выявлена при различных видах регионарной анестезии. Степень функционального восстановления повреждённых мышц и продолжительность времени до восстановления в разных исследованиях существенно различаются. Несмотря на общепринятое мнение о противовоспалительном действии МА, ряд экспериментальных исследований показал, что в месте их инъекции в мышечную ткань развивалась воспалительная реакция.

Материал и методы. Двойное слепое рандомизированное исследование на 800 крысах, где в контрольной группе вводился 0,9% хлорид натрия. Исследуемые концентрации лидокаина 0,5, 1,0, 1,5, 2%; бупивакаина, ропивакаина — 0,25, 0,5, 0,75, 1,0%; ропивакаина — 0,25, 0,5, 0,75%. Под ультразвуковым контролем вводили 0,2 мл препарата внутрь двуглавой мышцы. Забор препаратов: 1-й этап через час после введения, 2-й этап через 2 сут., 3-й — через 7 сут., 4-й — через 14 сут., 5-й — через 21 сут. Исследовали признаки воспаления и повреждения мышечной ткани.

Результаты. Инъекция физиологического раствора лабораторным животным контрольной группы вызывала расширение межклеточных пространств и соединительнотканых перегородок. Признаков некроза клеток или апоптоза обнаружено не было. Введение МА уже через час вызывало воспалительную инфильтрацию и повреждение мышечной ткани. Полученные данные попарных сравнений показали, что на этапах час и 2 сут. во всех исследуемых группах выраженность повреждения и воспаления была больше, чем в группе с введением 0,9% раствора хлорида натрия. Затем происходило снижение признаков повреждения и воспаления. На этапе 21 сут. статистических различий при сравнении с 1-й группой уже не было ни в одной исследуемой группе. Зависимость проявлений повреждения или воспалительных изменений в мышечной ткани от концентрации МА была определена с помощью построения порядковой регрессионной модели. Показатели регрессионной модели были значимы. Они позволяли описать 87% для повреждения и 95% для воспалительных изменений.

Заключение. Миотоксичность МА проявлялась в виде повреждающего действия и в виде развития воспалительной инфильтрации. Миотоксичностью обладали все концентрации всех исследуемых МА. Чем выше была концентрация анестетика, тем более выражено было повреждающее действие и развитие признаков воспаления. Максимальное развитие повреждающего действия было на этапах 1 ч и 2-х сут. исследования, в дальнейшем происходило уменьшение признаков миотоксичности и к 21-м сут. признаки повреждения и воспаления практически полностью исчезали. Сравнительный анализ не выявил статистических различий, позволяющих однозначно сформировать рейтинг от наиболее к наименее миотоксичному препарату.

Ключевые слова: осложнения; местная анестезия; миотоксичность; регионарная анестезия; бупивакаин; лидокаин; ропивакаин; левобупивакаин.

Для цитирования: Лахин Р.Е., Гемуа И.А., Аверьянов Д.А. Двойное слепое рандомизированное исследование миотоксичности лидокаина, бупивакаина, левобупивакаина и ропивакаина у крыс. *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2020;14(2):93-108. DOI: <http://doi.org/10.17816/1993-6508-2020-14-2-93-108>.

Для корреспонденции: Лахин Роман Евгеньевич, д. мед. н., профессор кафедры военной анестезиологии и реаниматологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, 194044, г. Санкт-Петербург. E-mail: doctor-lahin@yandex.ru.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Корсаковой В.Б. за помощь в оформлении данной статьи.

Вклад авторов статьи: Концепция и дизайн исследования — Лахин Р.Е.

Сбор и обработка материала — Гемуа И.А., Лахин Р.Е.

Статистическая обработка — Аверьянов Д.А., Лахин Р.Е.

Написание текста — Гемуа И.А., Лахин Р.Е.

Редактирование — Аверьянов Д.А., Лахин Р.Е.

Lakhin R.E., Gemua I.A., Averyanov D.A.

DOUBLE-BLIND RANDOMIZED STUDY OF LIDOCAINE, BUPIVACAINE, LEVOBUPIVACAINE, AND ROPIVACAINE MYOTOXICITY IN RATS

S. M. Kirov Military medical Academy of the Ministry of defense of the Russian Federation, 194044, Saint Petersburg, Russia.

Background. Myotoxicity of local anesthetics in a clinical practice was revealed at various types of regional anesthesia. The degree of functional recovery of damaged muscles and the length of time before the recovery differ significantly in different studies. Despite the generally accepted opinion about the anti-inflammatory effect of local anesthetics, a number of experimental studies have shown that an inflammatory reaction developed at the place of injection into a muscle tissue.

Material and methods. A double-blind randomized study was conducted on 800 rats. A control group was formed whose members were introduced with 0.9% sodium chloride solution. Lidocaine concentrations under the study were 0.5%, 1%, 1.5%, 2%; bupivacaine, ropivacaine – 0.25%, 0.5%, 0.75%, 1%; ropivacaine – 0.25%, 0.5%, 0.75%. A 0.2-mL drug was injected into the biceps muscle under the ultrasound control. The sampling of drugs was as follows: stage 1 was in 1 h after the injection, stage 2 was in 2 days, stage 3 was in 7 days, stage 4 was in 14 days, stage 5 was in 21 days. Signs of an inflammation and damage of a muscle tissue were examined.

Results. An injection of a saline solution to laboratory animals of the control group caused the expansion of intercellular spaces and connective tissue partitions. There were no signs of cell necrosis or apoptosis. The injection of local anesthetics within an hour caused an inflammatory infiltration and a damage to a muscle tissue. The data of pairwise comparisons showed that at the stages of 1 h and day 2 in all the studied groups, the severity of a damage and an inflammation was greater than in the control group with the introduction of 0.9% sodium chloride solution. Then, there was a decrease in signs of a damage and an inflammation. At the stage of day 21, there were no statistical differences in comparison with group 1 in any of the study groups. The dependence of the appearances of damage or inflammation in a muscle tissue on the concentration of a local anesthetic was determined by an ordinal regression model. The regression model indicators were significant. They allowed us to describe 87% for damage and 95% for inflammatory changes.

Conclusion. The toxicity of local anesthetics appeared as a damaging effect and development of an inflammatory infiltration. Local anesthetics were toxic in all studied groups with all concentrations. The higher the concentration of the anesthetic, the more expressed was the damaging effect and the development of signs of the inflammation. The maximum development of the damaging effect was at the stages of hour 1 and day 2 of the study, then there was a decrease in signs of myotoxicity, and by 21 days, the signs of damage and inflammation completely disappeared. The comparative analysis did not reveal any statistical differences that allow us to expressly form a rating from the most to the least myotoxic drug.

Keywords: complications; local anesthesia; myotoxicity; regional anesthesia; bupivacaine, lidocaine, ropivacaine, levobupivacaine.

For citation: Lakhin R.E., Gemua I.A., Averyanov D.A. Double-Blind Randomized Study of Lidocaine, Bupivacaine, Levobupivacaine, and Ropivacaine Myotoxicity of Rats. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli (Regional Anesthesia and Acute Pain Management, Russian journal)*. 2020;14(1):93-108. (In Russ.). DOI: <http://doi.org/10.17816/1993-6508-2020-14-1-93-108>.

For correspondence Roman E. Lakhin, doctor of medical sciences, professor of the department of military anesthesiology and reanimatology Federal State Budgetary Educational Military Institution of Higher Education Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 194044, St. Petersburg. E-mail: doctor-lahin@yandex.ru.

Information about authors:

Lakhin R.E. <http://orcid.org/0000-0001-6431-439X>

Gemua I.A. <http://orcid.org/0000-0002-8643-252X>

Averyanov D.A. <http://orcid.org/0000-0003-4353-4953>.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interests: Authors claim no conflict of interests.

Contribution: Data collecting and processing – Gemua I.A., Lakhin R.E.

Text writing – Gemua I.A., Lakhin R.E.

Text editing – Averyanov D.A., Lakhin R.E.

Study design – Averyanov D.A., Lakhin R.E.

Received 07 August 2020

Accepted 20 August 2020

Появившиеся клинические наблюдения развития миотоксичности после регионарной анестезии заставляют обратить внимание на это направление. Миотоксичность МА в клинической практике была выявлена при различных видах регионарной анестезии: блокаде приводящего канала, межлестничной блокаде, блоке Бира, офтальмологических блоках при субакромиальной инъекции, введении в триггерные точки при лечении хронической боли [1–6]. В обзорном исследовании Hussain N. et al. (2018) при анализе более 50000 регионарных анестезий было показано, что частота миотоксических повреждений в среднем составляет 0,77% (0,69%; 0,85%) [6]. При блокадах конечностей наиболее частыми симптомами были мышечная слабость, снижение силы оперированной конечности, нарушение опорной функции [6–9]. Степень функционального

восстановления повреждённых мышц и продолжительность времени до восстановления в разных исследованиях существенно различались. По данным того же обзорного исследования Hussain N. et al. (2018) степень восстановления была определена в 62% (55,4%; 68,6%), длительность до полного выздоровления варьировала от 4 дней до 1 года [6].

Несмотря на общепринятое мнение о противовоспалительном действии МА, ряд экспериментальных исследований показал, что в месте их инъекции в мышечную ткань развивалась воспалительная реакция [6, 9]. В различных исследованиях было отмечено накопление нейтрофилов, лимфоцитов и макрофагов [8, 10–12]. Воспалительная реакция сопровождалась мионекрозом и мышечной дегенерацией, которая наблюдалась при всех типах и концентрациях МА [1, 6, 10, 13, 14]. Эти данные

побудили нас к проведению экспериментальной оценки миотоксичности различных концентраций МА, которые анестезиологи-реаниматологи используют в повседневной практике.

Материал и методы

Исследование проводилось в ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства образования РФ, было одобрено независимым Этическим комитетом (протокол № 203 от 20.03. 2018 г.). Экспериментальная 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 800 беспородных половозрелых альбиносах крысах-самках массой 160–200 г.

Простая табличная рандомизация лабораторных животных на 16 групп выполнена генерацией случайных чисел с помощью ресурса Research Randomizer (<https://www.randomizer.org>) (табл. 1).

Ослепление исследования достигали 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 не известный для него кодированный препарат, осуществлял выведение животных из эксперимента и проводил забор материала (первое ослепление). Кодированный материал передавали в лабораторию, где врач-патоморфолог выполнял гистологическое и гистохимическое исследование. Врач-патоморфолог не имел информации о препаратах, вводимых лабораторным животным (двойное ослепление). После получения всех результатов конверт с таблицей распределения лабораторных животных на группы был вскрыт и проведено раскрытие полученной информации.

Перед введением животных в эксперимент производили выдерживание в карантине в течение 2 нед. Точность подведения МА к целевым структурам контролировали с помощью ультразвуковой навигации аппаратом Sono Site Edge линейным датчиком L25X с частотностью 13–6 МН. Для исследования миотоксичности 0,2 мл препарата вводили в двухглавую мышцу бедра.

Для оценки воздействия исследуемых препаратов на скелетную мускулатуру по 10 животных каждой группы выводили из эксперимента на этапах 1 ч после введения препарата (I этап) и на 2-е (II этап), 7-е (III этап), 14-е (IV этап) и 21-е (V этап) сут. после введения препарата. Необходимо отметить, что 29 экспериментальных животных погибло на различных этапах эксперимента. Основная масса животных погибла в течение первых 3 сут. после введения препаратов. Их гибель, вероятно, была связана с проведением седации при выполнении блокады. Схема введения в эксперимент и выведения животных из эксперимента на этапах исследования представлена на рисунке 1. Для выведения использовали передозировку тиопенталом натрия. После выведения производили забор участка седалищного нерва и двуглавой мышцы бедра, который фиксировали в забуференном 10% растворе формалина в течение 48 ч. Фиксированные в забуференном растворе формалина участки нерва и мышцы обезвоживали и заливали в парафиновые блоки. На ротационном микротоме HM 3600 («MICROM Laborgerdte GmbH» – Германия) изготавливали серийные срезы толщиной 5–6 мкм, которые помещали на предметные стекла. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а затем исследовали в светлом поле с использованием микроскопа Olympus BX46.

Оценка повреждения мышечной ткани была проведена в соответствии с модифицированными критериями Benoit P. et al. (1980) от 0 до 3 баллов [15] врачом-патоморфологом, не имеющим информации о препаратах и группе исследования.

Таблица 1. Распределение экспериментальных животных по группам (n)

Table 1. Distribution of experimental animals by groups (n)

№ группы	Концентрация, %	Наименование препарата	Количество животных, n
1 контрольная	0,9	Натрия хлорид	50
2	0,5	Лидокаин	50
3	1	Лидокаин	50
4	1,5	Лидокаин	50
5	2	Лидокаин	50
6	0,2	Бупивакаин	50
7	0,5	Бупивакаин	50
8	0,75	Бупивакаин	50
9	1	Бупивакаин	50
10	0,25	Левобупивакаин	50
11	0,5	Левобупивакаин	50
12	0,75	Левобупивакаин	50
13	0,25	Ропивакаин	50
14	0,5	Ропивакаин	50
15	0,75	Ропивакаин	50
16	1	Ропивакаин	50

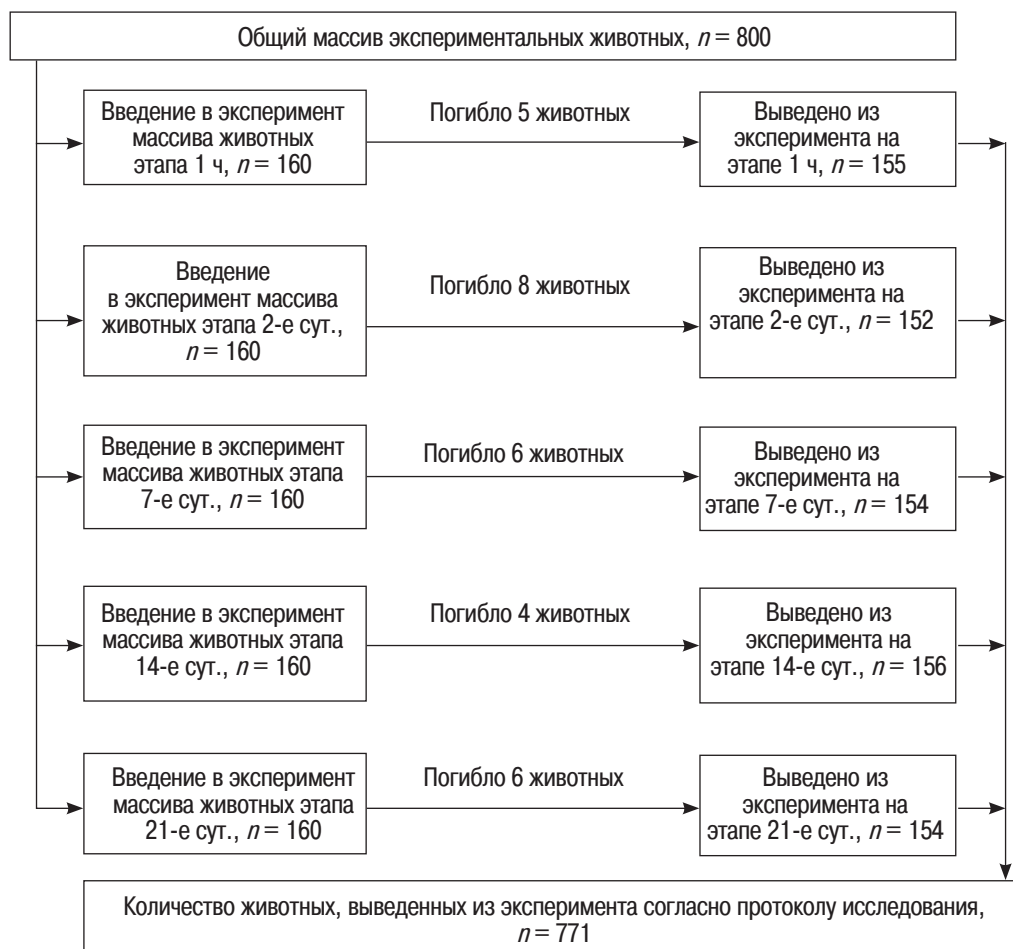


Рис. 1. Схема введения в эксперимент и выведения животных из эксперимента на этапах исследования
 Fig. 1. Scheme of introduction to the experiment and elimination of animals from the experiment

Воспалительные изменения ранжировали следующим образом:

- 0 баллов – признаков воспаления нет,
- 1 балл – единичные воспалительные клетки,
- 2 балла – воспалительные клетки немногочисленны, расположены преимущественно вокруг сосудов,
- 3 балла – воспалительные клетки заполняют всё интерстициальное пространство, пропитывают мышечную ткань, окружают сосуды и нервы.

Повреждение клеток ранжировали следующим образом:

- 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 балла – препарат демонстрирует разрушение больших объёмов волокон с вовлечением оболочек, фасций и других структур.

Эквивалентными концентрациями мы считали:

- лидокаин 0,5%, бупивакаин 0,25%, левобупивакаин 0,25%, ропивакаин, 0,25%;
- лидокаин 1%, бупивакаин 0,5%, левобупивакаин 0,5%, ропивакаин 0,5%;
- лидокаин 1,5%, бупивакаин 0,75%, левобупивакаин 0,75%, ропивакаин 0,75%;
- лидокаин 2%, бупивакаин 1%, ропивакаин 1%.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы IBM SPSS Statistics 25.0. Статистический анализ данных включал проверку рядов числовых и количественных показателей на значимость различий с нормальным законом распределения с помощью теста Колмогорова-Смирнова, а также методы описательной статистики. С учётом присвоения баллов при оценке степени повреждения для представления данных использовались медианы и интерквартильные размахи в виде 25-го и 75-го перцентилей – Me (Q1; Q3). Для сравнения групп формулировались статистические гипотезы о различии выборок в целом, которые тестировались

с помощью непараметрического U-критерия Mann-Whitney. За уровень статистической значимости принято значение $p < 0,05$. Развитие максимальных изменений и регрессию изучаемых показателей для каждого вида и концентрации МА проводили последовательно. Сначала определяли наличие или отсутствие групповых различий на этапах исследования, проводя статистический анализ множественных сравнений с помощью непараметрического критерия Kruskal-Wallis. Затем для подробного последовательного анализа различий между группами после выявления групповых различий выполнены апостериорные попарные сравнения данных с помощью непараметрических методов для несвязанных выборок (критерий Mann-Whitney). Статистическая значимость апостериорных сравнений была определена с учётом скорректированного уровня статистической значимости, который рассчитывается по формуле $p = 1 - 0,951/n$, где n – количество производимых сравнений (поправка Бонферрони). В нашем исследовании для пяти этапов исследования для каждой исследуемой концентрации производили десять сравнений, поэтому новый критический уровень значимости различий принят как $p = 0,005$.

Зависимость проявлений повреждения или воспалительных изменений от концентрации МА исследована с помощью построения порядковой регрессионной модели. В работе представлены статистические данные порядковой регрессионной

модели теста Хи-квадрат удвоенного значения логарифма функции правдоподобия, который свидетельствует о наличии связи между увеличением концентрации МА и нарастанием исследуемых признаков воспаления. Степень приближения модели оценена с помощью критерия согласия Пирсона, а доля дисперсии, объяснимой при помощи построенной порядковой регрессии, представлена с помощью псевдо-R-квадрат меры определённости (согласия) Нэйджелкерке.

Результаты

Инъекция физиологического раствора лабораторным животным контрольной группы вызывала расширение межклеточных пространств и соединительнотканых перегородок. Признаков некроза клеток или апоптоза обнаружено не было. Введение МА уже через 1 ч вызывало воспалительную инфильтрацию и повреждение мышечной ткани.

Признаки повреждения миоцитов после окраски гематоксилином и эозином определяли по появлению некроза, апоптоза клеток и связанной с этими явлениями полихромазии, снижению и исчезновению поперечной исчерченности мышечных клеток (рис. 2). Оценка признаков повреждения мышечной ткани в исследуемых группах представлена в таблице 2. Основным признаком повреждения стал апоптоз клеток.

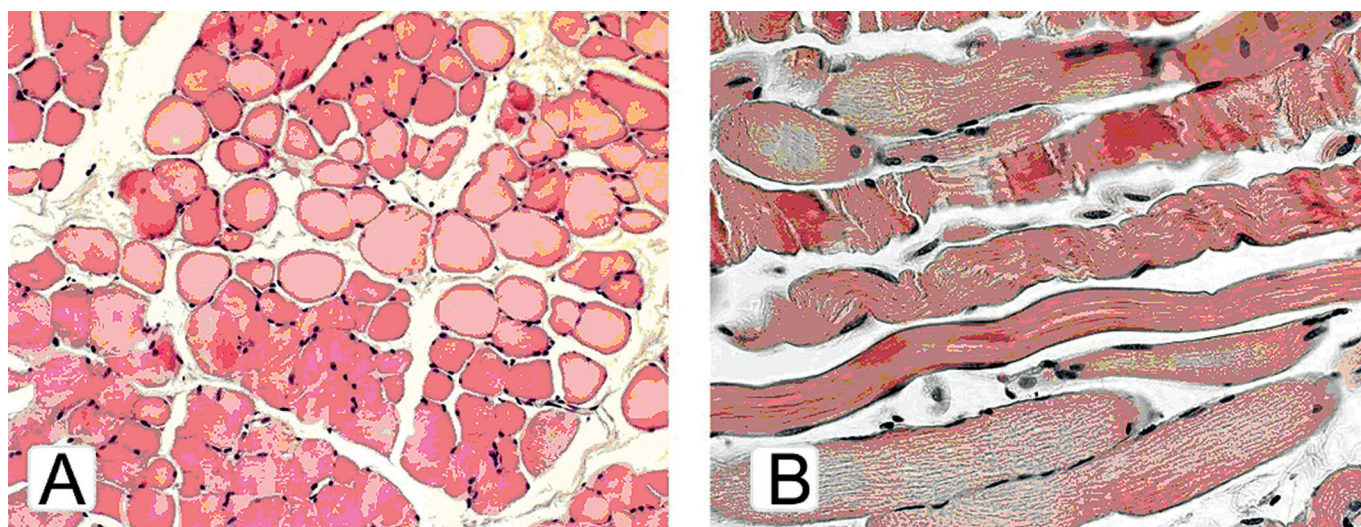


Рис. 2. Признаки повреждения мышечных волокон после введения бупивакаина (окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$): А – перимускулярный отёк, группы мышечных волокон с дистрофическими изменениями, явлениями полихромазии и апоптозом клеток; В – перимускулярный отёк, мышечные волокна с формированием сократительных контрактур, с явлениями полихромазии, снижением поперечной исчерченности

Fig. 2. Signs of damage to muscle fibers after administration of bupivacaine (hematoxylin and eosin staining, increased $\times 400$):

A – perimuscular edema, groups of muscle fibers with dystrophic changes, phenomena of polychromasia and apoptosis of cells; B – perimuscular edema, muscle fibers with the formation of contractile contractures, with the phenomena of polychromasia, a decrease in transverse striation

Таблица 2. Оценка признаков повреждения в двухглавой мышце (окраска гематоксилин-эозин) Me [Q1;Q3]

Table 2. Assessment of signs of damage in the biceps muscle (hematoxylin-eosin staining) Me [Q1;Q3]

Группа	Препарат, концентрация	Этап исследования				
		I	II	III	IV	V
1	Хлорид натрия, 0,9%	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]
2	Лидокаин, 0,5%	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,25]
3	Лидокаин, 1%	1,0 [1,0; 2,0]	1,5 [1,0; 2,0]	0,5 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,25]
4	Лидокаин, 1,5%	1,0 [1,0; 2,0]	1,5 [1,0; 2,0]	1,0 [0,0; 1,0]	0,5 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]
5	Лидокаин, 2%	2,0 [1,75; 2,0]	2,0 [1,75; 3,0]	1,0 [1,0; 1,0]	0,5 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]
6	Бупивакаин, 0,25%	1,0 [1,0; 1,25]	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [0,0; 1,0]	0,5 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]
7	Бупивакаин, 0,5%	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [0,0; 1,0]	0,5 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]
8	Бупивакаин, 0,75%	2,0 [1,75; 2,0]	2,0 [2,0; 2,0]	1,0 [0,75; 1,25]	1,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]
9	Бупивакаин, 1%	2,0 [1,75; 2,25]	2,0 [2,0; 2,25]	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,25]	0,0 [0,0; 0,25]
10	Левобупивакаин, 0,25%	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0]
11	Левобупивакаин, 0,5%	1,0 [1,0; 2,0]	1,5 [1,0; 2,0]	0,5 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0]
12	Левобупивакаин, 0,75%	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,75; 2,0]	1,0 [0,75; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,25]
13	Ропивакаин, 0,25%	1,0 [1,0; 1,25]	1,0 [1,0; 2,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0]
14	Ропивакаин, 0,5%	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [0,0; 1,0]	0,5 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,25]
15	Ропивакаин, 0,75%	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	1,0 [0,75; 1,25]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,0]
16	Ропивакаин, 1%	2,0 [1,75; 2,0]	2,0 [1,75; 2,0]	1,0 [1,0; 1,0]	0,5 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 0,25]

Для оценки миотоксичности выполнено попарное сравнение повреждающего действия МА в мышечной ткани между исследуемыми группами и контрольной группой (табл. 3).

Полученные данные попарных сравнений показали, что на этапах I и II (1 ч и 2 сут.) во всех исследуемых группах выраженность повреждения была больше, чем в группе с введением 0,9% раствора хлорида натрия. Это свидетельствует о наличии токсического действия исследуемых МА, повреждающего мышечную ткань. На 7-е сут. (III этап) в группах с использованием 0,5% и 1% лидокаина, 0,25% и 0,5% левобупивакаина, 0,25% ропивакаина статистические различия стали исчезать. На 14-е сут. статистические различия по сравнению с плацебо оставались только в группах, где вводили 1,5% и 2% лидокаин, а также при всех используемых в исследовании концентрациях бупивакаина, 0,75% левобупивакаина, 0,5% и 1% ропивакаина. На 21-е сут. статистические различия повреждения клеток по сравнению с 0,9% раствором хлорида натрия остались только у 2% раствора лидокаина. Таким образом, к V этапу признаки повреждения практически полностью регрессировали, что свидетельствовало о репарации мышечной ткани.

Оценка дисперсии показателя повреждения мышечной ткани в каждой группе на этапах

исследования была проведена с помощью статистического анализа множественных сравнений по критерию Краскела-Уоллиса. Было определено наличие статистических различий на этапах исследования в изменении значений повреждения мышечной ткани каждой исследуемой концентрации МА (табл. 4).

Для подробного изучения наличия статистических различий показателя повреждения мышечной ткани последовательно проведён попарный анализ с помощью непараметрического критерия Mann-Whitney, скорректированного для апостериорных сравнений. Статистическая значимость апостериорных сравнений с учётом количества групп сравнений принята $p < 0,005$. Отсутствие статистических различий между этапами 1 ч и 2 сут. свидетельствует о том, что выраженность повреждения мышечной ткани в течение этого периода времени сохранялась максимальной. Начиная с этапа 7-е сут. до конца исследования между первыми двумя этапами и последующими выявлены статистические различия. Если между этапами через 1 ч или 2 дня и этапом через 7 дней и даже 14 дней в некоторых группах различия были ещё статистически не значимы, то по сравнению с этапом 21-е сут. различия были значимы во всех группах. А поскольку на последнем этапе различий в группах с введением МА и с контрольной

Таблица 3. Статистические показатели сравнения повреждающего действия в двухглавой мышце между исследуемыми группами и группой плацебо (Mann-Whitney, U, Z, p)

Table 3. Statistical indicators of comparison of the damaging effect in the biceps muscle between the study groups and the placebo group (Mann-Whitney, U, Z, p)

Группы сравнения	Этап исследования				
	I	II	III	IV	V
1 и 2	U = 4,50; Z = -3,88; p = 0,00	U = 4,50; Z = -3,88; p = 0,00	U = 40,00; Z = -1,09; p = 0,28	U = 33,00; Z = -2,18; p = 0,06	U = 40,00; Z = -1,45; p = 0,15
1 и 3	U = 3,00; Z = -3,83; p = 0,00	U = 2,50; Z = -3,85; p = 0,00	U = 30,00; Z = -1,90; p = 0,06	U = 35,00; Z = -1,83; p = 0,07	U = 40,00; Z = -1,45; p = 0,15
1 и 4	U = 3,00; Z = -3,83; p = 0,00	U = 2,50; Z = -3,85; p = 0,00	U = 25,00; Z = -2,28; p = 0,02	U = 25,00; Z = -2,52; p = 0,01	U = 35,00; Z = -1,83; p = 0,07
1 и 5	U = 1,00; Z = -4,03; p = 0,00	U = 1,00; Z = -3,93; p = 0,00	U = 9,50; Z = -3,45; p = 0,00	U = 25,00; Z = -2,52; p = 0,01	U = 30,00; Z = -2,18; p = 0,06
1 и 6	U = 9,00; Z = -3,44; p = 0,00	U = 3,00; Z = -3,83; p = 0,00	U = 24,50; Z = -2,30; p = 0,02	U = 25,00; Z = -2,52; p = 0,01	U = 30,00; Z = -2,18; p = 0,06
1 и 7	U = 3,50; Z = -3,83; p = 0,00	U = 3,00; Z = -3,83; p = 0,00	U = 25,00; Z = -2,28; p = 0,02	U = 25,00; Z = -2,52; p = 0,01	U = 35,00; Z = -1,83; p = 0,07
1 и 8	U = 1,00; Z = -4,03; p = 0,00	U = 0,50; Z = -4,07; p = 0,00	U = 14,00; Z = -3,06; p = 0,00	U = 20,00; Z = -2,83; p = 0,00	U = 35,00; Z = -1,83; p = 0,07
1 и 9	U = 1,00; Z = -3,95; p = 0,00	U = 0,50; Z = -4,02; p = 0,00	U = 3,00; Z = -3,83; p = 0,00	U = 1,00; Z = -4,19; p = 0,00	U = 40,00; Z = -1,45; p = 0,15
1 и 10	U = 9,50; Z = -3,45; p = 0,00	U = 4,50; Z = -3,88; p = 0,00	U = 35,00; Z = -1,51; p = 0,13	U = 30,00; Z = -2,18; p = 0,09	U = 45,00; Z = -1,00; p = 0,32
1 и 11	U = 3,00; Z = -3,83; p = 0,00	U = 2,50; Z = -3,85; p = 0,00	U = 30,00; Z = -1,90; p = 0,06	U = 30,00; Z = -2,18; p = 0,06	U = 45,00; Z = -1,00; p = 0,32
1 и 12	U = 1,50; Z = -3,95; p = 0,00	U = 1,00; Z = -4,03; p = 0,00	U = 14,50; Z = -3,06; p = 0,00	U = 30,00; Z = -2,18; p = 0,03	U = 40,00; Z = -1,45; p = 0,15
1 и 13	U = 4,00; Z = -3,84; p = 0,00	U = 3,50; Z = -3,83; p = 0,00	U = 40,00; Z = -1,09; p = 0,28	U = 35,00; Z = -1,83; p = 0,17	U = 45,00; Z = -1,00; p = 0,32
1 и 14	U = 3,00; Z = -3,83; p = 0,00	U = 3,50; Z = -3,83; p = 0,00	U = 20,00; Z = -2,67; p = 0,01	U = 25,00; Z = -2,52; p = 0,01	U = 40,00; Z = -1,45; p = 0,15
1 и 15	U = 2,00; Z = -3,89; p = 0,00	U = 2,00; Z = -3,87; p = 0,00	U = 14,00; Z = -3,06; p = 0,00	U = 35,00; Z = -1,83; p = 0,07	U = 45,00; Z = -1,00; p = 0,32
1 и 16	U = 1,00; Z = -4,03; p = 0,00	U = 2,00; Z = -3,98; p = 0,00	U = 9,50; Z = -3,45; p = 0,00	U = 25,00; Z = -2,50; p = 0,01	U = 40,00; Z = -1,45; p = 0,15

Таблица 4. Статистические показатели анализа множественных сравнений повреждающего действия в двухглавой мышце внутри исследуемой группы на этапах исследования (Kruskal-Wallis, H, p)

Table 4. Statistical indicators of the analysis of multiple comparisons of the damaging effect in the biceps muscle within the study group at the stages of the study (Kruskal-Wallis, H, p)

Группа	H критерий Краскала-Уоллиса	p
Лидокаин, 0,5%	25,173	0,000
Лидокаин, 1%	28,625	0,000
Лидокаин, 1,5%	24,491	0,000
Лидокаин, 2%	31,965	0,000
Бупивакаин, 0,25%	16,095	0,003
Бупивакаин, 0,5%	22,559	0,000
Бупивакаин, 0,75%	30,197	0,000
Бупивакаин, 1%	31,348	0,000
Левобупивакаин, 0,25%	23,348	0,000
Левобупивакаин, 0,5%	29,549	0,000
Левобупивакаин, 0,75%	32,769	0,000
Ропивакаин, 0,25%	30,240	0,000
Ропивакаин, 0,5%	24,715	0,000
Ропивакаин, 0,75%	31,106	0,000
Ропивакаин, 1%	31,688	0,000

группой не было, то это свидетельствовало о восстановлении мышечной ткани (табл. 5).

Повреждение мышечной ткани при введении МА носило дозозависимый характер, чем больше была концентрация МА, тем были более выражены признаки повреждения. Оценку дозозависимости проводили с помощью построения порядковой регрессионной модели (табл. 6).

Статистическая значимость ($p < 0,001$) теста Хи-квадрат удвоенного значения логарифма функции правдоподобия свидетельствует о наличии связи между увеличением концентрации МА и нарастанием признаков повреждения в мышечной ткани. Отсутствие статистической разности наблюдаемых и ожидаемых частот значений критерия согласия ($p = 0,99$) говорит о достижении

Таблица 5. Статистические показатели апостериорных сравнений повреждающего действия в двухглавой мышце внутри исследуемой группы на этапах исследования (Mann-Whitney, U, Z, p)

Table 5. Statistical indicators of a posteriori comparisons of the damaging effect in the biceps muscle within the study group at the study stages (Mann-Whitney, U, Z, p)

	Сравниваемые этапы исследования (U, Z, p)									
	I и II	I и III	I и IV	I и V	II и III	II и IV	II и V	III и IV	III и V	IV и V
Лидокаин, 0,5%	41,0; -0,97; 0,330	18,0; -2,89; 0,004	18,0; -2,89; 0,004	9,0; -3,53; 0,000	28,0; -1,89; 0,058	28,0; -1,89; 0,058	9,5; 5,64; 0,001	50,0; 0,00; 1,000	40,0; -0,95; 0,342	40,0; -0,95; 0,342
Лидокаин, 1%	50,00; 0,00; 1,000	15,00; -2,82; 0,005	8,00; -3,38; 0,001	8,00; -3,38; 0,001	15,00; -2,82; 0,005	8,00; -3,38; 0,001	8,00; -3,38; 0,001	43,00; -0,60; 0,547	43,00; -0,60; 0,547	50,00; 0,00; 1,000
Лидокаин, 1,5%	37,00; -1,17; 0,240	16,00; -2,95; 0,003	10,00; -3,24; 0,001	4,00; -3,70; 0,000	8,00; -3,48; 0,001	5,00; -3,58; 0,000	2,00; -3,85; 0,000	35,00; -1,37; 0,170	20,00; -2,62; 0,009	35,00; -1,37; 0,170
Лидокаин, 2%	40,00; -1,09; 0,276	4,50; -3,77; 0,000	0,00; -4,03; 0,000	0,00; -4,04; 0,000	3,50; -3,72; 0,000	0,00; -3,93; 0,000	0,00; -3,94; 0,000	32,50; -1,53; 0,125	28,00; -1,89; 0,058	45,00; -0,44; 0,661
Бупивакаин, 0,25%	50,00; 0,00; 1,000	29,00; -1,88; 0,061	20,00; -2,69; 0,007	8,00; -3,52; 0,000	29,00; -1,88; 0,061	20,00; -2,69; 0,007	8,00; -3,52; 0,000	42,50; -0,64; 0,522	29,00; -1,84; 0,066	35,00; -1,37; 0,170
Бупивакаин, 0,5%	40,00; -0,89; 0,374	22,50; -2,32; 0,021	10,00; -3,24; 0,001	7,50; -3,43; 0,001	15,50; -2,84; 0,005	6,00; -3,53; 0,000	4,50; -3,65; 0,000	33,00; -1,45; 0,147	28,50; -1,83; 0,067	45,00; -0,46; 0,648
Бупивакаин, 0,75%	37,00; -1,17; 0,240	15,00; -2,82; 0,007	17,00; -2,69; 0,007	6,00; -3,53; 0,000	9,50; -3,24; 0,001	10,50; -3,17; 0,001	3,00; -3,74; 0,000	45,50; -0,38; 0,707	38,50; -1,01; 0,313	33,50; -1,42; 0,156
Бупивакаин, 1%	33,00; -1,59; 0,111	17,00; -2,77; 0,006	12,50; -3,02; 0,003	6,00; -3,53; 0,000	8,00; -3,40; 0,001	6,50; -3,45; 0,001	2,00; -3,79; 0,000	36,50; -1,15; 0,251	28,00; -1,89; 0,058	43,00; -0,60; 0,547
Левобупивакаин, 0,25%	36,00; -1,70; 0,088	15,00; -3,07; 0,002	0,00; -3,49; 0,000	5,00; -3,94; 0,000	8,00; -3,52; 0,000	4,00; -3,84; 0,000	0,00; -4,19; 0,000	45,00; -0,61; 0,542	40,00; -1,45; 0,146	45,00; -1,00; 0,317
Левобупивакаин, 0,5%	45,00; -0,44; 0,661	12,00; -3,13; 0,002	6,00; -3,57; 0,000	3,00; -3,83; 0,000	10,00; -3,24; 0,001	5,00; -3,63; 0,000	2,50; -3,85; 0,000	40,00; -0,95; 0,342	35,00; -1,51; 0,131	45,00; -0,61; 0,542
Левобупивакаин, 0,75%	42,00; -0,70; 0,483	15,00; -2,82; 0,005	6,00; -3,53; 0,000	2,00; -3,89; 0,000	12,00; -3,03; 0,002	4,50; -3,61; 0,000	1,50; -3,92; 0,000	38,50; -1,01; 0,313	29,50; -1,93; 0,053	40,00; -1,09; 0,276
Ропивакаин, 0,25%	50,00; 0,00; 1,000	8,00; -3,52; 0,000	12,00; -3,23; 0,001	4,00; -3,84; 0,000	8,00; -3,52; 0,000	12,00; -3,23; 0,001	4,00; -3,84; 0,000	45,00; -0,50; 0,615	45,00; -0,61; 0,542	40,00; -1,09; 0,276
Ропивакаин, 0,5%	45,00; -0,44; 0,661	9,00; -3,34; 0,001	6,00; -3,57; 0,000	3,00; -3,83; 0,000	7,50; -3,43; 0,001	5,00; -3,63; 0,000	2,50; -3,85; 0,000	45,00; -0,50; 0,615	40,00; -1,09; 0,276	45,00; -0,61; 0,542
Ропивакаин, 0,75%	42,00; -0,70; 0,483	13,00; -2,97; 0,003	6,00; -3,53; 0,000	2,00; -3,89; 0,000	10,50; -3,14; 0,002	4,50; -3,61; 0,000	1,50; -3,92; 0,000	43,50; -0,59; 0,557	34,50; -1,55; 0,121	40,00; -1,09; 0,276
Ропивакаин, 1%	42,00; -0,75; 0,453	15,00; -2,88; 0,004	3,00; -3,79; 0,000	1,00; -4,03; 0,000	13,00; -2,94; 0,003	3,00; -3,71; 0,000	1,00; -3,95; 0,000	37,00; -1,13; 0,259	29,00; -1,97; 0,049	40,00; -1,09; 0,276

Таблица 6. Показатели порядковой регрессионной модели зависимости повреждения мышечной ткани от концентрации МА
Table 6. Indicators of the regression model of the dependence of muscle tissue damage on the concentration of local anesthetic

Показатели модели			Критерий согласия Пирсона		Псевдо-R-квадрат (Нэйджелкерке)
Удвоенное значение логарифма функции правдоподобия	Хи-квадрат	Значимость	Хи-квадрат	Значимость	
61,76	61,76	0,00	18,22	0,99	0,87

высокой степени приближения модели. Мера определённости (согласия) Нэйджелкерке демонстрирует долю дисперсии в 87%, объяснимой при помощи построенной порядковой регрессии.

Для определения препарата, обладающего меньшей степенью миотоксичности, выполнено попарное сравнение показателей повреждающего действия одинаковых концентраций для бупивакаина, левобупивакаина, ропивакаина и эквивалентной концентрации лидокаина. Эквивалентной концентрацией для 0,25% растворов бупивакаина, левобупивакаина, ропивакаина принят 0,5% раствор лидокаина, для 0,5% – 1%, для 0,75% – 1,5%, для 1% – 2% концентрации соответственно. Поскольку при использовании некоторых концентраций лидокаина, левобупивакаина максимальное развитие повреждающего действия было определено на I и II этапах (1 ч и 2-е сут.), то попарное сравнение было

проведено на обоих этапах. Полученные результаты попарного сравнения демонстрируют, что статистически значимое различие в выраженности повреждающего действия на мышечную ткань было выявлено только при сравнении пары, в которой использовали введение 1,5% раствора лидокаина и 0,75% раствора бупивакаина (табл. 7). В группе с введением 0,75% бупивакаина повреждающее действие было выше, чем в группе с введением 1,5% раствора лидокаина. Полученный результат свидетельствует о более миотоксичном действии бупивакаина, но не позволяет однозначно определить наименее миотоксичный препарат. В остальных попарных сравнениях статистических различий между повреждающим действием МА выявлено не было.

Кроме признаков повреждения была выявлена инфильтрация ткани воспалительными клетками (рис. 3). Степень инфильтрации, типы

Таблица 7. Показатель значимости при межгрупповых сравнениях повреждения в мышечной ткани на I и II этапах (Mann-Whitney, *p*)

Table 7. Indicator of significance in cross-group comparisons of damage in muscle tissue at stages 1 hour and 2 days (Mann-Whitney, *p*)

Сравниваемые группы	Этапы исследования	
	I	II
Лидокаин, 0,5% – бупивакаин, 0,25%	<i>p</i> = 0,957	<i>p</i> = 0,131
Лидокаин, 0,5% – левобупивакаин, 0,25%	<i>p</i> = 0,584	<i>p</i> = 0,542
Лидокаин, 0,5% – ропивакаин, 0,25%	<i>p</i> = 0,542	<i>p</i> = 0,276
Бупивакаин, 0,25% – левобупивакаин, 0,25%	<i>p</i> = 0,654	<i>p</i> = 0,131
Бупивакаин, 0,25% – ропивакаин, 0,25%	<i>p</i> = 0,689	<i>p</i> = 0,648
Левобупивакаин, 0,25% – ропивакаин, 0,25%	<i>p</i> = 0,329	<i>p</i> = 0,276
Лидокаин, 1% – бупивакаин, 0,5%	<i>p</i> = 0,648	<i>p</i> = 0,661
Лидокаин, 1% – левобупивакаин, 0,5%	<i>p</i> = 1,000	<i>p</i> = 1,000
Лидокаин, 1% – ропивакаин, 0,5%	<i>p</i> = 0,661	<i>p</i> = 0,374
Бупивакаин, 0,5% – левобупивакаин, 0,5%	<i>p</i> = 0,648	<i>p</i> = 0,661
Левобупивакаин, 0,5% – ропивакаин, 0,5%	<i>p</i> = 1,000	<i>p</i> = 0,374
Лидокаин, 1,5% – бупивакаин, 0,75%	<i>p</i> = 0,050	<i>p</i> = 0,042
Лидокаин, 1,5% – левобупивакаин, 0,75%	<i>p</i> = 0,189	<i>p</i> = 0,170
Лидокаин, 1,5% – ропивакаин, 0,75%	<i>p</i> = 0,383	<i>p</i> = 0,522
Бупивакаин, 0,75% – левобупивакаин, 0,75%	<i>p</i> = 0,615	<i>p</i> = 0,329
Бупивакаин, 0,75% – ропивакаин, 0,75%	<i>p</i> = 0,342	<i>p</i> = 0,226
Левобупивакаин, 0,75% – ропивакаин, 0,75%	<i>p</i> = 0,648	<i>p</i> = 0,588
Лидокаин, 2% – бупивакаин, 1%	<i>p</i> = 0,453	<i>p</i> = 0,966

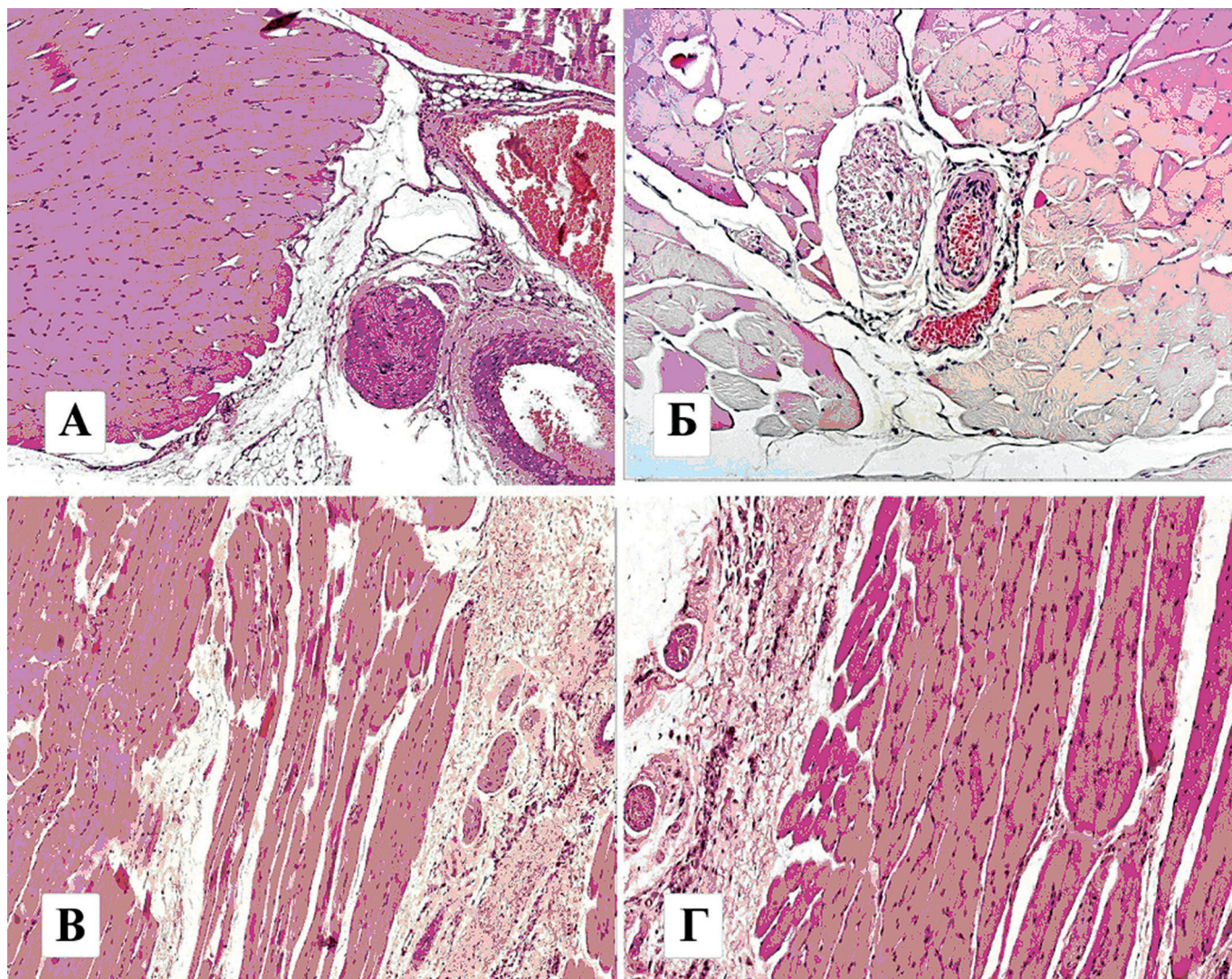


Рис. 3. Инфильтрация ткани воспалительными клетками (окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$): А – ткани без признаков воспалительной инфильтрации; Б – единичные клетки в пределах интерстиции вокруг сосудов, отдельные вокруг нерва, в мышцах; преобладают нейтрофилы, присутствуют макрофаги, единичные лимфоциты; В – воспалительные клетки в умеренном количестве в интерстиции вокруг сосудов, в мышцах, в нервах; в основном клетки макрофагального типа, имеется небольшое количество нейтрофилов и лимфоцитов; Г – воспалительные клетки заполняют все интерстициальное пространство, пропитывают мышечную ткань, окружают сосуды и нервы; преобладающий тип клеток: нейтрофилы, макрофаги, встречаются единичные лимфоциты

Fig. 3. Infiltration of tissue with inflammatory cells (hematoxylin and eosin, magnification $\times 400$) And the tissue without signs of inflammatory infiltration; B - single cells within the interstitium around vessels around individual nerve, muscle; predominate neutrophils are macrophages, lymphocytes isolated; In inflammatory cells in moderate quantity in the interstices around the vessels, in muscles, in the nerves; mainly cells of the macrophage type, there are a small number of neutrophils and lymphocytes; G-inflammatory cells fill the entire interstitial space, permeate muscle tissue, surround blood vessels and nerves; the predominant cell type: neutrophils, macrophages, there are single lymphocytes

воспалительных клеток при введении различных концентраций МА различались.

Инъекция физиологического раствора лабораторным животным контрольной группы вызывала расширение межклеточных пространств, у двух лабораторных животных в этой группе в зоне введения 0,9% раствора хлорида натрия были обнаружены единичные клетки макрофагального типа и нейтрофилы. Если инфильтрация была слабой (1 балл), то единичные воспалительные клетки находились

в пределах интерстиции вокруг сосудов, отдельные клетки встречались вокруг нервов и в мышечной ткани. Среди воспалительных клеток преобладали нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты были единичны. При умеренной воспалительной инфильтрации (2 балла) скопления клеток были расположены в основном в интерстиции вокруг сосудов, отдельные клетки выявляли вокруг нервов и в мышечной ткани. Среди воспалительных клеток преобладали нейтрофилы и макрофаги, небольшое количество

лимфоцитов. При выраженной инфильтрации (3 балла) воспалительные клетки заполняли всё интерстициальное пространство, пропитывали мышечную ткань, окружали сосуды и нервы, выявлялись внутри стенок сосудов, нервов. Среди воспалительных клеток преобладали нейтрофилы и макрофаги, имелось умеренное количество лимфоцитов.

Оценка признаков воспалительных изменений в мышечной ткани в группах на этапах исследования представлена в таблице 8.

Полученные результаты свидетельствовали, что через 1 ч после введения МА в тканях при гистологическом исследовании обнаруживали увеличение «воспалительных» клеток. В подавляющем количестве случаев на первом этапе исследования было уже максимальное развитие признаков воспаления. При введении 2% раствора лидокаина и 0,5% раствора левобупивакаина максимальное значение выраженности воспалительных изменений было на 2-е сут. Если признаки воспаления были максимальны на I этапе, то и на II этапе выраженность воспалительных изменений не снижалась, за исключением группы с использованием 0,75% раствора левобупивакаина, когда воспалительные признаки были максимальны на I этапе, а на II этапе происходило их уменьшение.

Для исследования различий в выраженности проявлений воспалительной реакции в мышечной ткани на основании результатов, полученных при анализе препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, выполнено попарное сравнение между исследуемыми группами с введением МА и контрольной группой (табл. 9). Полученные данные попарных сравнений показали, что на I и II этапах во всех исследуемых группах выраженность воспаления в мышечной ткани была больше, чем в группе с введением 0,9% раствора хлорида натрия. Это подтверждает развитие воспалительной реакции в местах введения МА по сравнению с контрольной группой. На IV этапе (14-е сут.) воспалительные изменения регрессировали и статистических различий по сравнению с плацебо не было только в группах, где вводили 1,5% лидокаин, 0,25% и 0,5% левобупивакаин. На V этапе (21-е сут.) статистических различий при сравнении с 1-й группой уже не было ни в одной исследуемой группе.

Таким образом, результаты оценки показали развитие воспалительных изменений в местах введения всех исследуемых концентраций МА. Эти изменения по сравнению с введением 0,9% раствора хлорида натрия частично регрессировали к 14-м, а различия с контрольной группой полностью исчезали к 21-м сут.

Таблица 8. Оценка признаков воспаления в двухглавой мышце (окраска гематоксилин-эозин) Me [Q1;Q3]

Table 8. Assessment of signs of inflammation in the biceps muscle (hematoxylin-eosin stain) Me [Q1;Q3]

Группа	Препарат, концентрация	Этап исследования				
		I	II	III	IV	V
1	Хлорид натрия, 0,9%	0,0 [0,0;1,0]	0,0 [0,0;0,25]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0;0,0]	0,0 [0,0;0,0]
2	Лидокаин, 0,5%	1,0 [1,0;2,00]	1,0 [1,0;1,25]	1,0 [0,75;1,0]	0,0 [0,0;1,0]	0,0 [0,0;0,25]
3	Лидокаин, 1%	2,0 [1,0;2,0]	2,0 [1,0;2,0]	1,0 [0,75;1,0]	0,0 [0,0;1,0]	0,0 [0,0;0,25]
4	Лидокаин, 1,5%	2,0 [1,75;2,0]	2,0 [1,0;2,0]	1,0 [0,75;2,0]	0,0 [0,0;1,0]	0,0 [0,0;0,25]
5	Лидокаин, 2%	2,0 [2,0;3,0]	2,50 [2,0;3,0]	2,0 [1,0;2,0]	0,50 [0,0;1,0]	0,0 [0,0;0,25]
6	Бупивакаин, 0,25%	1,0 [1,0;2,0]	1,0 [1,0;2,0]	0,50 [0,0;1,25]	0,0 [0,0;1,0]	0,0 [0,0;0,25]
7	Бупивакаин, 0,5%	1,0 [1,0;2,0]	1,0 [1,0;2,0]	1,0 [0,75;1,25]	0,50 [0,0;1,0]	0,0 [0,0;0,0]
8	Бупивакаин, 0,75%	2,0 [1,0;2,0]	2,0 [1,0;2,0]	1,0 [1,0;2,0]	1,0 [0,0;1,25]	0,0 [0,0;0,25]
9	Бупивакаин, 1%	2,0 [1,0;2,25]	2,0 [1,75;2,25]	1,50 [1,0;2,0]	1,0 [0,0;1,0]	0,0 [0,0;0,25]
10	Левобупивакаин, 0,25%	1,0 [0,75;1,0]	1,0 [1,0;1,0]	1,0 [0,0;1,0]	0,0 [0,0;1,00]	0,0 [0,0;0,0]
11	Левобупивакаин, 0,5%	1,0 [1,0;2,0]	1,50 [1,0;2,0]	1,0 [1,0;1,25]	0,0 [0,0;1,0]	0,0 [0,0;0,25]
12	Левобупивакаин, 0,75%	2,0 [1,0;2,0]	1,50 [1,0;2,0]	1,0 [0,75;2,0]	0,0 [0,0;1,0]	0,0 [0,0;0,25]
13	Ропивакаин, 0,25%	1,0 [1,0;2,0]	1,0 [1,0;2,0]	1,0 [0,0;1,25]	0,50 [0,0;1,0]	0,0 [0,0;0,0]
14	Ропивакаин, 0,5%	2,0 [1,0;2,0]	2,0 [1,0;2,0]	1,0 [1,0;1,25]	0,0 [0,0;1,0]	0,0 [0,0;0,25]
15	Ропивакаин, 0,75%	2,0 [1,75;2,0]	2,0 [1,75;2,0]	1,0 [1,0;1,25]	0,50 [0,0;1,0]	0,0 [0,0;0,25]
16	Ропивакаин, 1%	2,0 [2,0;2,0]	2,0 [2,0;2,25]	1,0 [1,0;2,0]	1,0 [0,0;1,0]	0,0 [0,0;0,25]

Таблица 9. Статистические показатели сравнения воспалительных изменений между исследуемыми группами и группой плацебо (Mann-Whitney, U, Z, p)

Table 9. Statistical indicators for comparing inflammatory changes between the study groups and the placebo group (Mann-Whitney, U, Z, p)

Группы сравнения	Этап исследования				
	I	II	III	IV	V
1 и 2	U = 9,00; Z = -3,34; p = 0,00	U = 8,00; Z = -3,52; p = 0,00	U = 15,00; Z = -3,07; p = 0,00	U = 30,00; Z = -2,18; p = 0,03	U = 40,00; Z = -1,45; p = 0,15
1 и 3	U = 6,00; Z = -3,53; p = 0,00	U = 4,00; Z = -3,70; p = 0,00	U = 14,50; Z = -3,06; p = 0,00	U = 30,00; Z = -2,18; p = 0,03	U = 40,00; Z = -1,45; p = 0,15
1 и 4	U = 3,00; Z = -3,79; p = 0,00	U = 3,00; Z = -3,79; p = 0,00	U = 13,50; Z = -3,07; p = 0,00	U = 35,00; Z = -1,83; p = 0,07	U = 40,00; Z = -1,45; p = 0,15
1 и 5	U = 0,00; Z = -3,94; p = 0,00	U = 0,00; Z = -3,97; p = 0,00	U = 2,00; Z = -3,89; p = 0,00	U = 25,00; Z = -2,50; p = 0,01	U = 40,00; Z = -1,45; p = 0,15
1 и 6	U = 10,50; Z = -3,28; p = 0,00	U = 6,00; Z = -3,57; p = 0,00	U = 29,00; Z = -1,97; p = 0,05	U = 30,00; Z = -2,17; p = 0,03	U = 40,00; Z = -1,45; p = 0,15
1 и 7	U = 9,00; Z = -3,34; p = 0,00	U = 6,00; Z = -3,57; p = 0,00	U = 14,00; Z = -3,06; p = 0,00	U = 25,00; Z = -2,50; p = 0,01	U = 45,00; Z = -1,00; p = 0,32
1 и 8	U = 4,50; Z = -3,61; p = 0,00	U = 3,00; Z = -3,75; p = 0,00	U = 8,00; Z = -3,45; p = 0,00	U = 15,00; Z = -3,14; p = 0,00	U = 40,00; Z = -1,45; p = 0,15
1 и 9	U = 4,50; Z = -3,59; p = 0,00	U = 2,00; Z = -3,82; p = 0,00	U = 2,50; Z = -3,85; p = 0,00	U = 15,00; Z = -3,16; p = 0,00	U = 40,00; Z = -1,45; p = 0,15
1 и 10	U = 25,00; Z = -2,19; p = 0,03	U = 10,00; Z = -3,56; p = 0,00	U = 24,50; Z = -2,30; p = 0,02	U = 35,00; Z = -1,83; p = 0,07	U = 45,00; Z = -1,00; p = 0,32
1 и 11	U = 9,00; Z = -3,34; p = 0,00	U = 5,00; Z = -3,63; p = 0,00	U = 9,00; Z = -3,44; p = 0,00	U = 35,00; Z = -1,83; p = 0,07	U = 40,00; Z = -1,45; p = 0,15
1 и 12	U = 6,00; Z = -3,53; p = 0,00	U = 5,00; Z = -3,63; p = 0,00	U = 13,50; Z = -3,07; p = 0,00	U = 30,00; Z = -2,18; p = 0,03	U = 40,00; Z = -1,45; p = 0,15
1 и 13	U = 10,50; Z = -3,28; p = 0,00	U = 7,00; Z = -3,54; p = 0,00	U = 24,00; Z = -2,33; p = 0,02	U = 25,00; Z = -2,50; p = 0,01	U = 45,00; Z = -1,00; p = 0,32
1 и 14	U = 6,00; Z = -3,53; p = 0,00	U = 3,00; Z = -3,79; p = 0,00	U = 9,00; Z = -3,44; p = 0,00	U = 30,00; Z = -2,18; p = 0,03	U = 40,00; Z = -1,45; p = 0,15
1 и 15	U = 3,00; Z = -3,74; p = 0,00	U = 2,00; Z = -3,90; p = 0,00	U = 9,00; Z = -3,44; p = 0,00	U = 25,00; Z = -2,50; p = 0,01	U = 40,00; Z = -1,45; p = 0,15
1 и 16	U = 0,00; Z = -4,06; p = 0,00	U = 0,00; Z = -4,05; p = 0,00	U = 8,50; Z = -3,44; p = 0,00	U = 20,00; Z = -2,83; p = 0,00	U = 40,00; Z = -1,45; p = 0,15

Таблица 10. Статистические показатели анализа множественных сравнений воспалительных изменений в двухглавой мышце внутри исследуемой группы на этапах исследования (Kruskal-Wallis, H, p)

Table 10. Statistical indicators of the analysis of multiple comparisons of inflammatory changes in the biceps muscle within the study group at the study stages (Kruskal-Wallis, H, p)

Группа	H критерий Краскела-Уоллиса	p
Лидокаин, 0,5%	25,975	0,000
Лидокаин, 1%	29,177	0,000
Лидокаин, 1,5%	31,751	0,000
Лидокаин, 2%	37,555	0,000
Бупивакаин, 0,25%	20,255	0,000
Бупивакаин, 0,5%	23,775	0,000
Бупивакаин, 0,75%	23,958	0,000
Бупивакаин, 1%	29,073	0,000
Левобупивакаин, 0,25%	20,102	0,000
Левобупивакаин, 0,5%	28,414	0,000
Левобупивакаин, 0,75%	26,557	0,000
Ропивакаин, 0,25%	21,305	0,000
Ропивакаин, 0,5%	30,380	0,000
Ропивакаин, 0,75%	30,680	0,000
Ропивакаин, 1%	36,510	0,000

Оценка дисперсии показателя воспалительных изменений мышечной ткани в каждой группе на этапах исследования была проведена с помощью статистического анализа множественных сравнений по критерию Краскела-Уоллиса. Было определено наличие статистических различий на этапах исследования в изменении значений воспаления мышечной ткани каждой исследуемой концентрации МА (табл. 10).

Для подробного изучения наличия статистических различий показателя воспалительных изменений мышечной ткани последовательно проведён попарный анализ с помощью непараметрического критерия Mann-Whitney, скорректированного для апостериорных сравнений. Статистическая значимость апостериорных сравнений с учётом количества групп сравнений принята $p < 0,005$ (табл.11).

Таблица 11. Статистические показатели апостериорных сравнений оценки воспалительных изменений в двухглавой мышце внутри исследуемой группы на этапах исследования (Mann-Whitney, U, Z, p)

Table 11. Statistical indicators of a posteriori comparisons assessment of inflammatory changes in the biceps muscle within the study group at the study stages (Mann-Whitney, U, Z, p)

	Сравниваемые этапы исследования (U, Z, p)									
	I и II	I и III	I и IV	I и V	II и III	II и IV	II и V	III и IV	III и V	IV и V
Лидокаин, 0,5%	40,00; -0,95; 0,342	24,00; -2,44; 0,015	12,00; -3,13; 0,001	6,00; 3,57; 0,000	32,00; -1,95; 0,051	16,00; -2,95; 0,003	8,00; -3,52; 0,000	30,00; -1,78; 0,075	20,00; -2,62; 0,009	40,00; -0,95; 0,342
Лидокаин, 1%	50,00; 0,00; 1,000	21,00; -2,46; 0,014	8,00; -3,38; 0,001	4,00; -3,70; 0,000	21,00; -2,46; 0,014	8,00; -3,38; 0,001	4,00; -3,70; 0,000	28,00; -1,89; 0,058	19,00; -2,64; 0,008	40,00; -0,95; 0,342
Лидокаин, 1,5%	45,00; -0,50; 0,615	23,00; -2,29; 0,022	3,00; -3,79; 0,000	2,00; -3,90; 0,000	27,00; -1,93; 0,054	4,50; -3,65; 0,000	3,00; -3,79; 0,000	20,50; -2,43; 0,015	17,00; -2,74; 0,006	45,00; -0,50; 0,615
Лидокаин, 2%	45,00; -0,44; 0,661	18,00; -2,76; 0,006	3,00; -3,69; 0,000	0,00; -3,98; 0,000	15,00; -2,94; 0,003	2,50; -3,71; 0,000	0,00; -3,97; 0,000	15,00; -2,82; 0,005	4,00; -3,70; 0,002	34,00; -1,45; 0,148
Бупивакаин, 0,25%	45,00; -0,46; 0,648	27,50; -1,85; 0,064	19,00; -2,55; 0,011	7,00; -3,54; 0,000	25,00; -2,03; 0,043	17,00; -2,68; 0,007	6,00; -3,57; 0,000	43,50; -0,55; 0,584	33,00; -1,52; 0,127	39,00; -1,04; 0,300
Бупивакаин, 0,5%	50,00; 0,00; 1,000	34,00; -1,39; 0,165	20,00; -2,47; 0,014	3,00; -3,83; 0,000	34,00; -1,39; 0,165	20,00; -2,47; 0,014	3,00; -3,83; 0,000	34,00; -1,33; 0,185	14,00; -3,06; 0,002	29,50; -1,93; 0,053
Бупивакаин, 0,75%	50,00; 0,00; 1,000	35,00; -1,23; 0,218	19,50; -2,47; 0,013	3,00; -3,75; 0,000	35,00; -1,23; 0,218	19,50; -2,47; 0,013	3,00; -3,75; 0,000	34,00; -1,31; 0,190	11,00; -3,17; 0,002	23,00; -2,29; 0,022
Бупивакаин, 1%	46,00; -0,34; 0,737	35,00; -1,26; 0,208	14,50; -2,86; 0,004	3,00; -3,73; 0,000	30,00; -1,70; 0,089	11,00; -3,12; 0,002	2,00; -3,82; 0,000	22,50; -2,32; 0,021	12,00; -3,63; 0,002	24,00; -2,24; 0,025
Левобупивакаин, 0,25%	40,00; -1,45; 0,146	44,00; -0,54; 0,588	25,00; -2,19; 0,028	15,0; -3,07; 0,001	35,00; -1,50; 0,134	15,00; -3,20; 0,001	5,00; -3,94; 0,000	33,50; -1,42; 0,156	24,50; -2,30; 0,021	40,00; -1,09; 0,276
Левобупивакаин, 0,5%	45,00; -0,44; 0,661	37,00; -1,17; 0,240	9,00; -3,34; 0,001	6,00; -3,57; 0,000	32,50; -1,53; 0,125	7,50; -3,43; 0,001	5,00; -3,63; 0,000	17,00; -2,77; 0,006	13,00; -3,09; 0,002	45,00; -0,50; 0,615
Левобупивакаин, 0,75%	45,00; -0,44; 0,661	31,00; -1,59; 0,112	8,00; -3,38; 0,001	4,00; -3,70; 0,000	35,00; -1,26; 0,208	10,00; -3,24; 0,001	5,00; -3,63; 0,000	24,00; -2,14; 0,032	17,00; -2,74; 0,006	40,00; -0,95; 0,342
Ропивакаин, 0,25%	50,00; 0,00; 1,000	31,00; -1,59; 0,111	22,50; -2,31; 0,021	3,50; -3,83; 0,000	31,00; -1,59; 0,111	22,50; -2,31; 0,021	3,50; -3,83; 0,000	43,00; -0,58; 0,565	24,00; -2,33; 0,020	29,50; -1,93; 0,053
Ропивакаин, 0,5%	45,00; -0,46; 0,648	28,00; -1,89; 0,058	8,00; -3,38; 0,001	4,00; -3,70; 0,000	23,50; -2,26; 0,024	6,00; -3,53; 0,000	3,00; -3,79; 0,000	21,00; -2,46; 0,014	13,00; -3,09; 0,002	40,00; -0,95; 0,342
Ропивакаин, 0,75%	46,00; -0,40; 0,689	18,00; -2,67; 0,008	9,50; -3,24; 0,001	2,00; -3,85; 0,000	19,00; -2,64; 0,008	10,00; -3,24; 0,001	2,00; -3,90; 0,000	29,50; -1,73; 0,084	13,00; -3,09; 0,002	34,00; -1,45; 0,148
Ропивакаин, 1%	45,00; -0,61; 0,542	13,50; -3,17; 0,002	4,50; -3,72; 0,000	0,00; -4,11; 0,000	12,00; -3,20; 0,001	4,00; -3,69; 0,000	0,00; -4,05; 0,000	30,50; -1,64; 0,102	12,00; -3,13; 0,002	29,00; -1,84; 0,066

Таблица 12. Показатели порядковой регрессионной модели зависимости воспалительных изменений мышечной ткани от концентрации МА

Table 12. Indicators of the ordinal regression model of the dependence of inflammatory changes in muscle tissue on the concentration of local anesthetic

Показатели модели			Критерий согласия Пирсона		Псевдо-R-квадрат (Нэйджелкерке)
Удвоенное значение логарифма функции правдоподобия	Хи-квадрат	Значимость	Хи-квадрат	Значимость	
55,74	55,74	0,00	33,55	0,21	0,95

Отсутствие статистических различий между I и II этапами свидетельствует о том, что выраженность воспалительных изменений мышечной ткани в течение этого периода времени сохранялась максимальной. Начиная с III этапа до конца исследования между первыми двумя этапами и последующими выявлены статистические различия. Если между этапами I или II и этапом III и даже IV в некоторых группах различия были ещё статистически не значимы, то по сравнению с V этапом различия были значимы во всех группах. А поскольку на последнем этапе различий в группах с введением МА и с контрольной группой не было, то это свидетельствовало о снижении воспаления и восстановлении мышечной ткани.

Выраженность воспалительных изменений носила зависимость от концентрации МА. Низкие концентрации анестетика, воздействуя на мышечную ткань, вызывали небольшую воспалительную инфильтрацию в двуглавой мышце, высокие концентрации – более выраженные признаки воспаления. Зависимость проявлений воспалительных изменений от концентрации МА исследована с помощью построения порядковой регрессионной модели (табл. 12).

Статистическая значимость ($p < 0,001$) теста Хи-квадрат удвоенного значения логарифма функции правдоподобия свидетельствует о наличии связи между увеличением концентрации МА и нарастанием признаков воспаления в мышечной ткани. Отсутствие статистической разности наблюдаемых и ожидаемых частот значений критерия согласия ($p = 0,21$) говорит о достижении высокой степени приближения модели. Мера определённости (согласия) Нэйджелкерке демонстрирует долю дисперсии в 95%, объяснимой при помощи построенной порядковой регрессии.

Обсуждение

В последние годы опасения миотоксичности при проведении регионарной анестезии усилились после сообщения о миопатиях на нижней конечности после блокады приводящего канала [3, 6, 7]. Хотя в

клинической практике при возникновении миотоксичности биопсийных исследований повреждения мышечной ткани не проводили, однако клинические, электрофизиологические данные согласовались с экспериментальными данными на животных. Именно экспериментальные данные позволили более глубоко изучить механизмы повреждения и восстановления мышечных клеток [11, 14–17].

В нашем исследовании было выявлено наличие миотоксичного эффекта всех концентраций исследуемых МА по сравнению с результатом введения 0,9% раствора хлорида натрия. Сходные данные о миотоксичности бупивакаина получали Yildiz et al. (2011) [17], Oz Gergin et al. (2019) [11], Zink W. et al. (2003) [18], исследуя действие его 0,5% раствора. Komorowski T. et al. (1990), изучая миотоксичность бупивакаина, лидокаина и мепивакаина в эксперименте на приматах, показали, что все анестетики обладали повреждающим действием на *m. abductor pollicis brevis*, при этом исследователи выявили, что дегенерация мышечных клеток была и при низких и при высоких концентрациях МА [14].

В проведённом нами исследовании в сравнительном аспекте с 0,9% раствором хлорида натрия выявлено повреждающее действие на мышечную ткань 4 концентраций бупивакаина, лидокаина, ропивакаина и 3 концентраций левобупивакаина. Такой объём сравнений в рамках одного исследования в литературе мы не встретили. Наиболее приближённая по объёму и сравнению препаратов работа была выполнена в 2011 г. исследователями Yildiz K. et al. Они изучали миотоксичность 0,5% раствора бупивакаина, 0,5% раствора левобупивакаина и 0,5% раствора левобупивакаина в сравнении с 0,9% раствором хлорида натрия [17]. Так же как и в нашей работе исследователи выявили наличие миотоксичности у всех препаратов. Преимуществом нашего диссертационного исследования стало подтверждение развития апоптоза и разрушения клеток с помощью иммуногистохимического анализа. В срезах мышечной ткани, взятых на 2-е сут. после введения анестетика, максимальное повреждение мышечных клеток было выявлено в группе с применением бупивакаина, менее выраженное было в

группе с использованием ропивакаина и наиболее низкая выраженность повреждения была в группе левобупивакаина. Мы не смогли выявить статистической разницы в миотоксичности бупивакаина, ропивакаина, левобупивакаина, лидокаина при анализе срезов в окраске гематоксилин-эозином. Различия были выявлены только при сравнении пары, в которой использовали введение 1,5% раствора лидокаина и 0,75% раствора бупивакаина (см. табл. 5). Так же как и в нашей работе Yildiz K. et al. (2011) исследовали репарацию мышечной ткани. Наши данные практически совпали с результатами группы Yildiz K. et al.: на этапах 7-е и 14-е сут. в нашем исследовании, на этапе 10-х сут. в работе Yildiz K. et al. признаки повреждения мышечной ткани уменьшились, а к 20-м сут. (в нашем исследовании к 21-м сут.) полностью исчезли. В нашем исследовании остаточные признаки повреждения клеток сохранялись в группе с применением 2% раствора лидокаина, препарата, который в работе Yildiz K. et al. не исследовался [17].

В обзоре Hussain N. (2018) было предположено, что миотоксичность, по-видимому, включает в себя 3 стадии: раннюю воспалительную фазу, за которой следует дегенеративная фаза, а затем регенеративная фаза [6]. Все виды изменений связаны со значительным ухудшением функции мышцы. В большинстве исследований воспалительные клетки или маркеры определяют вместе с признаками некроза и апоптоза, объединяя их единым понятием повреждения [11, 12, 17–19]. В нашем исследовании признаки воспалительной реакции в местах введения анестетика оценивали отдельно от признаков повреждения. Все МА приводили к развитию воспалительной инфильтрации. Такие же данные о лимфоцитарной, макрофагальной инфильтрации получили McAlvin J. et al. (2013). Они показали, что признаки воспаления были максимальны на этапе 4 сут. после введения анестетика (хотя нужно отметить, что более раннего этапа изучено не было), а к 14-м сут. существенно уменьшились, но не исчезли полностью. Ещё одним выводом работы McAlvin J. et al. (2013) было отсутствие статистических различий в выраженности воспалительной инфильтрации между группами бупивакаина и лидокаина [10]. Мы в диссертационном исследовании при парном сравнении сопоставимых концентраций в исследуемых группах существенных различий не увидели и выявили разницу только при сравнении 0,75% раствора бупивакаина и 1,5% раствора лидокаина. В исследовании Oz Gergin et al. (2019) признак воспаления при внутримышечном введении левобупивакаина, ропивакаина и бупивакаина оценивали прицельно. Авторы выявили наличие воспалительных изменений после введения всех 3 анестетиков, используя гистохимические методы

анализа с экспрессией на интерлейкин-1, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли-альфа, так же как и в нашем исследовании они не смогли выявить статистически значимые различия в выраженности воспалительных изменений в мышечной ткани [11].

Заключение

Миотоксичность МА проявлялась в виде повреждающего действия и в виде развития воспалительной инфильтрации. Основным признаком повреждающего действия был апоптоз мышечных клеток. Воспалительные изменения характеризовались накоплением клеток макрофагального типа, нейтрофилов и лимфоцитов. Миотоксичностью обладали все концентрации всех исследуемых МА. Повреждающее действие, воспалительные изменения зависели от концентрации МА: чем выше была концентрация анестетика, тем более выражены были повреждающее действие и развитие признаков воспаления. Максимальное развитие повреждающего действия было на этапах 1-й ч и 2-е сут. исследования, в дальнейшем происходило уменьшение признаков повреждения и к 21-м сут. признаки повреждения и воспаления практически полностью исчезали. Сравнительный анализ не выявил статистических различий, позволяющих однозначно сформировать рейтинг от наиболее к наименее миотоксичному препарату. При сравнительном анализе повреждающего действия статистические различия были выявлены между эквивалентными концентрациями 0,75% раствора бупивакаина и 1,5% раствора лидокаина.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kim C.H., Kim U.S. Response to: Bilateral lateral rectus myotoxicity after retrobulbar anesthesia. *Indian J. Ophthalmol.* 2016;64(6):473-4. DOI: 10.4103/0301-4738.187685.
2. Kalantzis G., Papaconstantinou D., Karagiannis D., Koutsandrea C., Stavropoulou D., Georgalas I. Post-cataract surgery diplopia: aetiology, management and prevention. *Clin. Exp. Optom.* 2014;97(5):407-10. DOI: 10.1111/cxo.12197
3. Neal J.M., Salinas F.V., Choi D.S. Local Anesthetic-Induced Myotoxicity After Continuous Adductor Canal Block. *Reg. Anesth. Pain. Med.* 2016;41(6):723-7. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000466.
4. Rhee S.M., Chung N.Y., Jeong H.J., Oh J.H. Subacromial Local Anesthetics Do Not Interfere With Rotator Cuff Healing After Arthroscopic Repair. *Am. J. Sports Med.* 2018;46(5):1097-105. DOI: 10.1177/0363546517753827.
5. Scott N.A., Guo B., Barton P.M., Gerwin R.D. Trigger point injections for chronic non-malignant musculoskeletal pain: a systematic review. *Pain Med.* 2009;10(1):54-69. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2008.00526.x.
6. Hussain N., McCartney C.J.L., Neal J.M., Chippor J., Banfield L., Abdallah F.W.. Local anaesthetic-induced myotoxicity in regional anaesthesia: a systematic review and empirical analysis. *Br. J. Anaesth.* 2018;121(4):822-841. DOI: 10.1016/j.bja.2018.05.076.

7. 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;40(5):401-30. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000286.
8. Zink W., Sinner B., Zausig Y., Graf B.M. Myotoxicity of local anaesthetics: experimental myth or clinical truth? *Anaesthesist.* 2007; 56(2):118-127. DOI: 10.1007/s00101-006-1121-5.
9. Zink W., Graf B.M. Local anesthetic myotoxicity. *Reg. Anesth. Pain. Med.* 2004;29(4):333-40. DOI: 10.1016/j.rapm.2004.02.008.
10. McAlvin J.B., Reznor G., Shankarappa S.A., Stefanescu C.F., Kohane D.S. Local toxicity from local anesthetic polymeric microparticles. *Anesth. Analg.* 2013;116(4):794-803. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31828174a7.
11. Oz Gergin O., Bayram A., Gergin I.S. et al. Comparison of myotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine: apoptotic activity and acute effect on pro-inflammatory cytokines. *Biotech. Histochem.* 2019;94(4):252-260. DOI: 10.1080/10520295.2018.1548711.
12. Zhang C., Phamonvaechavan P., Rajan A., Poon D.Y., Topcu-Yilmaz P., Guyton D.L. Concentration-dependent bupivacaine myotoxicity in rabbit extraocular muscle. *J. AAPOS.* 2010;14(4):323-327. DOI: 10.1016/j.jaapos.2010.05.009.
13. Fayed N.A., el-Zoghby S.A. Myotoxic effects of different doses of lidocaine with or without epinephrine in rats. *Egypt Dent. J.* 1987;33(3):297-307.
14. Komorowski T.E., Shepard B., Okland S., Carlson B.M. An electron microscopic study of local anesthetic-induced skeletal muscle fiber degeneration and regeneration in the monkey. *J. Orthop. Res.* 1990;8(4):495-503. DOI: 10.1002/jor.1100080405.
15. 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;52(2):187-98. DOI: 10.1016/0041-008x(80)90105-2.
16. Kapoukranidou D., Amaniti E., Kalpidis J. et al. Effect of ropivacaine infiltration on muscle regeneration: a morphometric analysis. *Hippokratia.* 2013;17(4):351-4.
17. Yildiz K., Efesoy S.N., Ozdamar S. et al. Myotoxic effects of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine in a rat model. *Clin. Invest. Med.* 2011;34(5):E273. Published 2011 Oct 1. DOI: 10.25011/cim.v34i5.15670.
18. Zink W., Seif C., Bohl J.R. et al. The acute myotoxic effects of bupivacaine and ropivacaine after continuous peripheral nerve blockades. *Anesth. Analg.* 2003;97(4):1173-9. DOI: 10.1213/01.ane.0000080610.14265.c8.
19. Park C.Y., Park S.E., Oh S.Y. Acute effect of bupivacaine and ricin mAb 35 on extraocular muscle in the rabbit. *Curr. Eye Res.* 2004;29(4-5):293-301. DOI: 10.1080/027136804905161.

Поступила 07.08.2020

Принята к печати 20.08.2020