

поверхні залишається не епітелізованою та вкритою струпом невеликого розміру. Епітелізація сполучнотканинного регенерату в умовах дії НА закінчується до 28 доби досліджу, а новоутворений епітелій на цьому етапі спостережень виглядає, як правило, більш диференційованим, ніж у контролі. В умовах дії АТ та ПР починаючи з 14 доби після нанесення травми візуально практично не спостерігалось різниці в регенерації епідермісу у порівнянні з контролем.

Процес ремоделювання сполучнотканинного регенерату та перетворення його у рубцеву тканину під дією КХ загальмований. В ній довго, до 28 доби експерименту, зберігаються типові для грануляційної тканини кровоносні мікросудини. В цей час у тварин контрольної групи рубець вже сформований та включає невелику кількість досить диференційованих елементів гемомікроциркуляторного русла (ГМЦР). АХ зумовлює зберігання значної запальної інфільтрації новоутвореної сполучної тканини. Процес созрівання колагенових волокон загальмований, а еластичні волокна виявляються в регенераті лише по закінченню досліду (56 доба).

ПР, також як і КХ, гальмував процеси ремоделювання сполучнотканинного регенерату, але в меншій мірі. В цьому випадку поряд з розширеними та переповненими кров'ю мікросудинами, спостерігались і елементи ГМЦР малого діаметру, які часто не були заповнені кров'ю.

НА та, в меншій мірі, АТ прискорюючи процес ремоделювання регенератів, призводили до швидкого зникнення типових для грануляційної тканини мікросудин. Однак, в рубці у цих тварин порівняно більше, ніж в контролі, виявлялись досить диференційовані елементи ГМЦР. Колагенові волокна утворювали в рубці щільну сітку і відрізнялись високою зрілістю вже на 28 добу досліджу. В той же час, переважно в глибоких шарах регенерату дерми, знаходилась розвинена сітка еластичних волокон, які в контролі спостерігались лише в незначній кількості.

Таким чином, проведені дослідження показали, що холін- та адренергічна стимуляція або блокада суттєво і, загалом, різноспрямовано змінюють фазність раневого процесу, характер клітинної реакції сполучної тканини, інтенсивність та динаміку васкуляризації регенерату, а також темп його епітелізації. Протилежність реакцій регенеруючих тканин шкіри на дію карбахоліну та норадреналіну, а також їх антагоністів дозволяє припустити наявність участі специфічних холін- та кате-холамінергічних месенжерних систем у регулюванні процесу посттравматичної регенерації шкіри.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Ажипа Я. И. Трофическая функция нервной системы. М., Наука, 1990.— 615 с.
2. Буров Г. К., Коломийцев А. К. Нейротканевые отношения в процессе регенерации осмотических и вегетативных проводников кожи//Докл. АН УССР.— 1979.— Сер. Б.— № 11.— С. 1015—1018.

3. Буров Г. К. Соматическая и вегетативная иннервация регенератов кожи после термического воздействия//«Морфология», 1980.— Вып. 7.— С. 30—34.

4. Волкова О. В. Нейродистрофический процесс (морфологические аспекты). М.: Медицина, 1978. 256 с.

5. Грабовой А. Н., Костинский Г. Б. Иннервация раневых регенератов кожи в различные периоды онтогенеза//Врачебное дело, 1987.— № 12.— С. 62—64.

6. Грабовой А. Н. Морфология и гистохимия нервного аппарата кожи при заживлении ран в старости//Морфоология, Вып. 12, 1990.— С. 126—129.

7. Карлсон Б. М. Регенерация. М.: Наука, 1986. 296 с.

8. Крыжановский Г. Н. Нарушение нервной трофики клетки//Вестник АМН СССР, 1990.— № 2.— С. 4—7.

9. Орбели Л. А. Избранные труды.—М.—Л., 1968.— Т. 2.— С. 227—234.

10. Полежаев Л. В. Природа нейротрофических явлений при регенерации и эксплантации//Успехи физиологических наук, 1982.— Т. 13.— № 3.— С. 31—55.

11. Kishimoto S., Kimura H., Maeda T. The role of sympathetic catecholaminergic nerves in wound healing//2 Burns, 1982.— Vol. 9.— P. 135—141.

12. Kishimoto S., Maruo M., Yasuno H. et al. The regeneration of cholinesterase positive structures in the process of burn wound healing in the skin of the guinea-pig//Burns, 1982.— V. 9.— N 1.— P. 121—127.

13. Novelli G. A new staining method of collagen, reticulin and other histological elements//Anat. Anz.— 1979.— Vol. 130.— N 1—2.— P. 129—131.

14. Le Camp M. Sur la role de l'acetylcholine dans le regeneration//Compt. rend. Acad. sci., 1954.— С. 238.— N 9.— P. 955.

15. Singer M. The acetylcholine content of the normal forelimb regenerate of the adult newt, Triturus//Develop. Biol., 1959.— V. 1.— N 5.— P. 603—620.

16. Singer M. Nervous mechanisms in the regeneration of body parts in vertebrates//Developing systems and their control (18th Grows Sympos). Ed. D. Rudnick. New York: Ronald Press, 1960.— P. 115—133.

17. Taban C. Quelques problemes de regeneration chez le urudeles//Rev. Suisse zool., 1955.— V. 63.— N 4.— P. 387—468.

### ИЗМЕНЕНИЯ ИОННОГО СОСТАВА КРОВИ И МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БОТУЛИНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Моррисон А. В., Моррисон В. В.,  
Чувашкин Д. М.

Саратовский медицинский институт

Ботулинический токсин (БТ) блокирует освобождение медиатора в холинергических синапсах, препятствует нервно-трофическим влияниям на скелетную мускулатуру. В зоне поражения снижается мембранный потенциал, возникают фибрилляции и гиперчувствительность мышечных волокон к ацетилхолину, изменяются динамические свойства скелетной мускулатуры (Н. П. Чеснокова, В. В. Моррисон, Н. А. Соколова, 1991).

Зависимость процессов, лежащих в основе синаптической передачи нервного импульса, сокращения мышечного волокна, формирования уровня поляризации клеточных мембран от содержания в тканях ионов натрия и калия давно стала классическим феноменом в физиологии (Костюк П. Г., 1979; Дудал Дж., 1985). В связи с этим представляло интерес изучить состояние ионного баланса в быстрой

и медленной мышцах, в плазме крови и эритроцитах в динамике экспериментальной ботулинической интоксикации.

Опыты выполнены на белых крысах массой 220—230 г. Ботулиническую интоксикацию вызывали введением летальной дозы БТ типа С (0,01 мг/кг) в мышцы бедра. Общее содержание ионов калия и натрия в мышечной ткани, плазме крови, эритроцитах определяли методом пламенной фотометрии (Берхин Е. Б., Иванов Ю. И., 1972). Помимо тканевых концентраций ионов определяли также величины  $T_{K^+}$  и  $T_{Na^+}$ , которые характеризуют способность тканей накапливать катионы из окружающей среды (Нестеров В. П., 1978).  $T_{K^+}$  и  $T_{Na^+}$  рассчитывали по формуле:  $T_{K^+} = K_T^+ / K_o^+$ ,  $T_{Na^+} = Na_T^+ / Na_o^+$ , где  $K_T^+$  и  $Na_T^+$  — тканевая концентрация катиона,  $K_o^+$  и  $Na_o^+$  — концентрация катиона в окружающей среде. Другим важным показателем, характеризующим тканевую избирательность к ионам, является коэффициент дискриминации (КД), который рассчитывали по формуле:  $КД = T_{K^+} / T_{Na^+}$ .

Спустя 2 суток после введения летальной дозы БТ на фоне локальных параличей задних конечностей не отмечено каких-либо изменений концентрации ионов в плазме и эритроцитах. Однако на поздней стадии интоксикации (5 суток после инъекции токсина) на фоне генерализованных параличей мускулатуры и выраженной дыхательной недостаточности наблюдается некоторое снижение концентрации ионов калия и натрия в эритроцитах (табл. 1).

В дальнейших сериях экспериментов изучено состояние ионного баланса в специализированных скелетных мышцах в динамике интоксикации. В быстрой мышце (длинный разгибатель пальцев) на ранней стадии интоксикации не обнаружено нарушений ионного состава крови. Однако на терминальной стадии развивается значительное снижение концентрации иона калия в мышечной ткани. Это сопровождается уменьшением способности мышечной ткани накапливать калий из окружающей среды ( $T_{K^+}$  снижен почти на 18%) и падением величины КД на 18,7%. Концентрация ионов натрия и способность ткани быстрой мышцы накапливать его из окружающей среды, также как и на ранней стадии интоксикации, не претерпевала изменений (табл. 2).

В медленной камбаловидной мышце на ранней стадии поражения не было обнаружено каких-либо изменений ионного состава. На поздней стадии интоксикации имелось лишь незначительное падение тканевой концентрации ионов калия и КД (табл. 3).

Полученные результаты свидетельствуют о большей подверженности быстрых скелетных мышц воздействию ботулинического токсина. Изменения ионного состава мышечной ткани на поздних стадиях генерализованной ботулинической интоксикации обусловлены, вероятно, специфическим действием токсина, приво-

дящего к блоку нервно-мышечной передачи и ослаблению трофических влияний на скелетную мускулатуру. Однако необходимо учитывать и эффекты развившейся на поздних стадиях интоксикации гипоксии. Гипоксический фактор в значительной мере усиливает специфический нейротропный эффект БТ и гипоксия является, по мнению В. Н. Никифорова и В. В. Никифорова (1985), одним из важнейших патогенетических механизмов в развитии заболевания. В связи с этим предприняты попытки компенсации обнаруженных изменений с помощью медикаментозных средств, обладающих антигипоксическим действием.

Антигипоксикант гутимин вводили экспериментальным животным в дозе 100 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки (Бобков Ю. Г., Виноградов В. М., Лосев С. С. и др., 1984; Бояринов Г. А., Гордцев А. С., 1986). Гутимин на ранних стадиях ботулизма приводит к накоплению ионов натрия в плазме крови, не изменяя содержания ионов в мышечной ткани. На поздней стадии гутимин способствует ликвидации дефицита натрия в эритроцитах и плазме крови, приводит к нормализации содержания ионов калия в обоих типах мышц. Наблюдается также выраженное повышение тканевой избирательности к ионам натрия и калия — в быстрой мышце КД повысился на 91,7%, а в медленной — 89,5% по сравнению с группой животных, не получавших гутимин.

Таким образом, использование антигипоксиканта гутимина при экспериментальной ботулинической интоксикации приводит к выраженной нормализации ионного баланса в мышечной ткани. Важным является тот факт, что коррекция ионного состава может происходить даже на терминальной стадии интоксикации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Берхин Е. Б., Иванов Ю. И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. — Барнаул, 1972.
2. Бобков Ю. Г., Виноградов В. М., Лосев С. С., Катков В. Ф., Смирнов А. В. Фармакологическая коррекция утомления. — М.: Медицина, 1984. — 207 с.
3. Бояринов Г. А., Гордцев А. С. Корректирующее влияние гутимина на организм при гипоксии // Фармакол. и токсикол. — 1986. — № 2. — С. 91—101.
4. Дудел Дж. Функции нервных клеток // Физиология человека / Под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. — Т. I. — М.: Мир, 1985. — С. 7—49.
5. Костюк П. Г. Активный транспорт ионов в нервной клетке // Общая физиология нервной системы. — Л.: Наука, 1979. — С. 182—217.
6. Нестеров В. П. О взаимосвязи между ионным составом и функциональной активностью скелетных мышц крысы // Журн. эволюц. биохимии и физиол. — 1978. — № 5. — С. 453—460.
7. Никифоров В. Н., Никифоров В. В. Ботулизм. — Л.: Медицина, 1985. — 198 с.
8. Чеснокова Н. П., Моррисон В. В., Соколова Н. А. Ботулизм. — Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1991. — 288 с.

Таблица 1

## Изменения ионного состава крови в динамике ботулинической интоксикации (ммоль/л)

Серия экспериментов	Плазма крови		Эритроциты	
	Калий	Натрий	Калий	Натрий
Контроль	6,65±0,19	165,8±2,9	102,3±2,3	39,8±2,9
Ботулизм:				
2 сут	6,65±0,3 P>0,5	17,7±6,3 P>0,05	99,5±1,6 P>0,1	30,4±1,6 P<0,05
2 сут+гутимин	6,49±0,37 P>0,5 P <sub>1</sub> >0,5	208,6±15,5 P<0,01 P <sub>1</sub> >0,1	105,8±3,1 P>0,5 P <sub>1</sub> >0,05	47,8±2,4 P<0,05 P <sub>1</sub> <0,001
5 сут	6,74±0,28 P>0,5	162,0±4,5 P>0,5	94,8±2,0 P<0,05	32,3±1,4 P<0,05
5 сут+гутимин	5,42±0,35 P<0,01 P <sub>1</sub> <0,01	180,1±8,2 P>0,1 P <sub>1</sub> >0,05	94,6±2,4 P <sub>1</sub> >0,5	41,0±1,9 P>0,5 P <sub>1</sub> >0,01

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: P — достоверность разницы с контролем; P<sub>1</sub> — достоверность разницы с той же стадией интоксикации без применения препарата; в каждой серии взято 10—13 животных.

Таблица 2

## Изменения ионного состава быстрой мышцы крыс в динамике экспериментальной ботулинической интоксикации (ммоль на 1 г сухой ткани)

Серия экспериментов	Калий	Натрий	T <sub>к</sub>	T <sub>па</sub>	КД
Контроль	0,502±0,01	0,146±0,004	77,5±3,5	0,88±0,032	89,1±4,5
Ботулизм:					
2 сут	0,493±0,01 P>0,5	0,146±0,01 P>0,5	75,7±4,0 P>0,5	0,90±0,1 P>0,5	91,2±8,5 P>0,5
2 сут+гутимин	0,482±0,01 P>0,1 P <sub>1</sub> >0,5	0,163±0,01 P<0,05 P <sub>1</sub> >0,1	75,4±4,2 P>0,5 P <sub>1</sub> >0,5	0,79±0,07 P>0,2 P <sub>1</sub> >0,2	98,3±5,1 P>0,1 P <sub>1</sub> >0,5
5 сут	0,422±0,01 P<0,001	0,145±0,01 P>0,5	63,6±2,9 P<0,01	0,90±0,046 P>0,5	82,4±4,9 P<0,05
5 сут+гутимин	0,513±0,02 P>0,5 P <sub>1</sub> <0,001	0,130±0,01 P>0,1 P <sub>1</sub> >0,1	98,4±5,7 P<0,01 P <sub>1</sub> <0,001	0,74±0,068 P>0,05 P <sub>1</sub> >0,05	138,8±8,9 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001

Таблица 3

## Изменения ионного состава медленной мышцы крыс в динамике экспериментальной ботулинической интоксикации (ммоль на 1 г сухой ткани)

Серия экспериментов	Калий	Натрий	T <sub>к</sub>	T <sub>па</sub>	КД
Контроль	0,412±0,02	0,173±0,006	63,6±3,6	1,04±0,041	63,1±5,6
Ботулизм:					
2 сут	0,438±0,02 P>0,1	0,174±0,014 P>0,5	66,8±3,8 P>0,5	0,98±0,084 P>0,5	73,6±6,4 P>0,1
2 сут+гутимин	0,457±0,01 P<0,05 P <sub>1</sub> >0,1	0,182±0,005 P>0,1 P <sub>1</sub> >0,1	73,4±3,9 P>0,05 P <sub>1</sub> >0,2	0,88±0,045 P<0,02 P <sub>1</sub> >0,2	P<0,01 P <sub>1</sub> >0,1 50,6±2,2
5 сут	0,378±0,01 P>0,05	0,183±0,006 P>0,1	57,0±2,7 P>0,1	1,14±0,052 P>0,1	P>0,05 95,9±6,2
5 сут+гутимин	0,453±0,02 P>0,1 P <sub>1</sub> <0,01	0,161±0,008 P>0,1 P <sub>1</sub> <0,05	84,6±2,5 P<0,001 P <sub>1</sub> <0,001	0,90±0,047 P<0,05 P <sub>1</sub> <0,01	P<0,01 P <sub>1</sub> <0,001