

## ВЛИЯНИЕ АНТИСЕПТИКОВ ЭХАР<sub>a</sub> И ХЛОРГЕКСИДИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО НЕРВНО-МЫШЕЧНОГО АППАРАТА

*Е.М. Соколова, В.Ф. Чикаев, Р.А. Гиниатуллин, С.И. Агаджанян*

*Кафедра нормальной физиологии (зав. — проф. А.Л. Зефирова)  
Казанского государственного медицинского университета*

Лечение гнойных осложнений продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем современной хирургии. В условиях полимикробного инфицирования для местного лечения гнойных ран необходимо использовать антисептические средства с многокомпонентным действием. При этом важно, чтобы вещество имело минимальное количество побочных эффектов. В большинстве случаев гнойно-воспалительный процесс охватывает слои мягких тканей (подкожную жировую клетчатку, мышцы, периферические нервы и т.д.). При этом сведения о влиянии антисептиков на функциональные характеристики нервно-мышечного аппарата и их молекулярный механизм действия в литературе отсутствуют.

Одним из патогенетически обоснованных препаратов является электрохимически активированный раствор калия хлорида — ЭХАР [3]. Нами была проведена сравнительная оценка действия двух антисептиков — ЭХАР<sub>a</sub> и широко используемого в клинике хлоргексидина биглюконата — на функциональные характеристики периферического нервно-мышечного аппарата.

Эксперименты проводили на нервно-мышечном препарате (седалищный нерв — портняжная мышца) лягушки. Мышцу постоянно перфузировали физиологическим раствором следующего состава ( в ммоль/л): NaCl — 113, KCl — 2,5, CaCl<sub>2</sub> — 1,8, NaHCO<sub>3</sub> — 2,4; pH раствора 7,2—7,4. Для приближения к естественным условиям сохраняли высокий (близкий к физиологическому) уровень секреции медиатора за счет блока мышечных сокращений поперечным рассечением мышечных волокон. В части экспериментов для установления

механизма действия исследуемых веществ на постсинаптическую мембрану производили ингибирование ацетилхолинэстеразы 3—5 мкмоль/л раствором прозерина. Синаптические токи регистрировали в условиях двухэлектродной фиксации мембранного потенциала. Это позволяло управлять величиной мембранного потенциала, сохранять при необходимости его стабильный уровень в условиях деполаризации и анализировать параметры синаптической передачи не только по амплитуде, но и по временным параметрам синаптических токов [5]. Исследуемые вещества вводили в перфузионную систему в концентрациях, соответствующих 1 и 10% от концентрации растворов, используемых в клинике [4]. ЭХАР применяли в виде нейтрального раствора (pH 7,4, окислительно-восстановительный потенциал +920 мВ, содержание активного хлора — 140,4 мг/л), который в клинике использовался во второй фазе лечения гнойных ран.

**1. Общая характеристика параметров периферического нервно-мышечного аппарата при действии ЭХАР<sub>a</sub> и хлоргексидина.** Поскольку основными элементами периферического нервно-мышечного аппарата являются нерв, нервно-мышечный синапс и сама мышца, то механизм действия этих веществ может быть направлен на любое из этих звеньев. При введении ЭХАР<sub>a</sub> в концентрациях от 1 до 10% существенных изменений сократимости мышечных волокон при непрямой стимуляции не наблюдалось. Однако при действии хлоргексидина происходило прогрессивное снижение сократимости мышцы. При действии как ЭХАР<sub>a</sub>, так и хлоргексидина в 1% и 10% concentra-

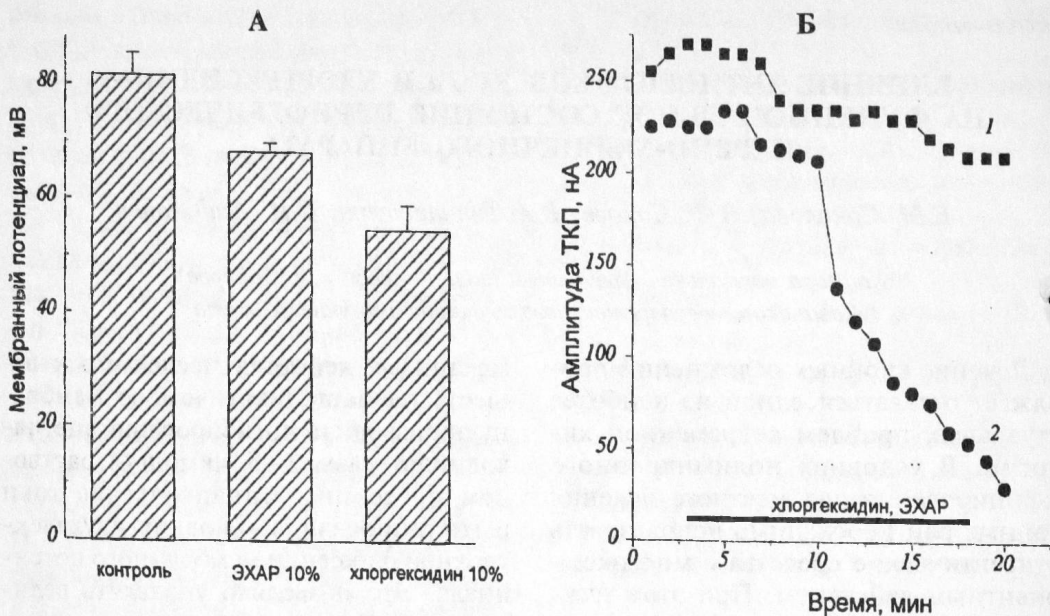


Рис. 1 Влияние ЭХАРа и хлоргексидина на величину мембранного потенциала (А) и динамику амплитуды ТКП (Б).

На А: на оси абсцисс столбиками указаны контроль, ЭХАР и хлоргексидин, на оси ординат — величина мембранного потенциала (мВ). Значения мембранного потенциала представлены на 20-й минуте перфузии ЭХАРа и хлоргексидина.

На Б: на оси абсцисс — время (мин), на оси ординат — амплитуда ТКП (нА). 1 — ЭХАР, 2 — хлоргексидин.

циях проведение по нерву существенно не изменялось, о чем можно было судить по сохранению латентного периода (времени между раздражающим стимулом и началом постсинаптического ответа). Наряду с этим наблюдались изменения функциональных параметров мышечного волокна. Как ЭХАР, так и хлоргексидин снижали мембранный потенциал покоя. Как следует из рис. 1А, наиболее выраженный деполяризующий эффект оказывал хлоргексидин. В контроле мембранный потенциал интактной мышцы составлял  $82 \pm 4$  мВ, а после 15 минут перфузии хлоргексидина 10% концентрации он снизился до  $55 \pm 4$  мВ ( $P < 0,05$ ;  $n = 10$ ).

Таким образом, оба агента влияли на параметры электрогенной мембраны, отражением свойств которой является такой интегральный показатель, как мембранный потенциал.

**2. Влияние ЭХАРа и хлоргексидина на функцию нервно-мышечного синапса.** В следующей серии экспериментов нами исследовано влияние антисептиков на функцию периферического нервно-мышечного синапса с анализом

изменений амплитуды и постоянной времени спада токов концевой пластинки при перфузии нервно-мышечного препарата растворами хлоргексидина и ЭХАРа. В контроле амплитуда многоквантовых токов концевой пластинки в разных синапсах скелетной мышцы составила  $167 \pm 37$  нА. Под действием 1–10% раствора ЭХАРа существенных изменений амплитуды синаптических токов не происходило ни при ингибированной, ни при активной ацетилхолинэстеразе. Так, после 10 минут действия 10% раствора ЭХАРа амплитуда среднего тока концевой пластинки составляла  $96 \pm 9\%$  ( $P > 0,05$ ;  $n = 3$ ) от контрольного уровня (рис. 1 Б). В отличие от ЭХАРа, 10% раствор хлоргексидина вызывал резкое падение амплитуды токов до  $15 \pm 11\%$  ( $P < 0,05$ ;  $n = 3$ ) от исходного уровня. Даже 1% хлоргексидин существенно снижал амплитуду синаптических сигналов до  $42 \pm 4\%$  от контрольного значения ( $P < 0,05$ ;  $n = 3$ ).

Важно отметить, что эффект хлоргексидина сильно зависел от активности фермента ацетилхолинэстеразы, регулирующего концентрацию медиатора

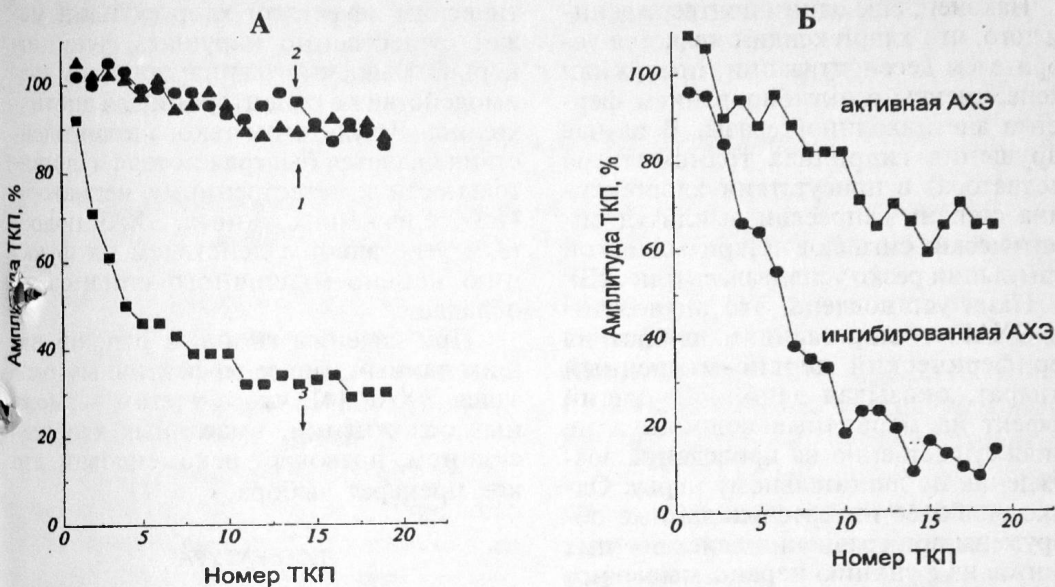


Рис. 2. Влияние ЭХАРа и хлоргексидина на амплитуду ТКП в ходе ритмической активности при ингибированной ацетилхолинэстеразе (А) и сравнение динамики амплитуды в ритмическом ряду ТКП при активной и ингибированной ацетилхолинэстеразе (Б).

На оси абсцисс — порядковый номер ТКП в ритмическом ряду, на оси ординат — амплитуда ТКП в % (за 100% принята амплитуда первого ТКП).

На А: 1 — динамика амплитуды ТКП в контроле, 2 — динамика амплитуды ТКП на фоне 10% раствора ЭХАРа, 3 — на фоне 10% хлоргексидина.

Частота стимуляции — 10 Гц.

ацетилхолина в синаптической щели. В случае активной ацетилхолинэстеразы падение амплитуды токов концевой пластинки в 1% хлоргексидине к 10-й минуте составило 88%, а при нарушении гидролиза медиатора —  $15 \pm 11\%$  от контроля ( $P < 0,05$ ). Одним из возможных объяснений такого эффекта может быть то, что хлоргексидин, взаимодействуя с холинорецепторами, ускоряет потерю чувствительности постсинаптической мембраны к медиатору, то есть является веществом, ускоряющим десенситизацию.

**3. Эффекты ритмической стимуляции.** Для более точной оценки действия исследуемых антисептиков на чувствительность постсинаптической мембраны к медиатору мы проводили эксперименты в режиме ритмической стимуляции мышцы через соответствующий двигательный нерв. В контроле наблюдалась небольшая депрессия амплитуды ТКП в ходе ритмической стимуляции с частотой 10 Гц (рис. 2А) за счет развития десенситизации [6]. При перфузии 10% раствором ЭХАРа депрессия амплитуд, следовательно, де-

сенситизация не возрастала (рис. 2А). В отличие от ЭХАРа, при перфузии мышцы раствором хлоргексидина депрессия амплитуд синаптических токов в ходе ритмической активности резко усиливалась. Это углубление депрессии было концентрационно-зависимым. Полученные в экспериментах с ритмической стимуляцией данные, как и результаты опытов с одиночными токами, подтвердили то, что хлоргексидин ускоряет десенситизацию.

Феномен десенситизации зависит от уровня квантовой секреции медиатора и с большей вероятностью проявляется при высоком квантовом составе [1]. В экспериментах, в которых был зарегистрирован низкий уровень секреции ацетилхолина, после перфузии 10% раствором хлоргексидина степень депрессии синаптических токов при стимуляции мышцы с частотой 10 Гц не изменилась, и падение амплитуды токов происходило до 92% (против 91% в контроле). В то же время в исходно высококвантовом синапсе падение амплитуды, вызванное такой же концентрацией хлоргексидина, происходило до 6%.



Наконец, еще одним подтверждением того, что хлоргексидин является ускорителем десенситизации, послужили эксперименты с ингибированием фермента ацетилхолинэстеразы. В случае нарушения гидролиза трансмиттера (медиатора) в присутствии хлоргексидина степень депрессии амплитуд синептических сигналов при ритмической стимуляции резко усиливалась (рис. 2Б).

Нами установлено, что антисептики ЭХАР и хлоргексидин влияют на периферический нервно-мышечный аппарат, оказывая деполяризующий эффект на мышечные волокна и не влияя существенно на проведение возбуждения по двигательному нерву. Однако наиболее интересные данные обнаружены при сравнении действия этих агентов на функцию нервно-мышечного синапса. Оказалось, что хлоргексидин обладает мощным модулирующим эффектом на процессы, связанные с функционированием синапса. Степень депрессии синаптической передачи под влиянием хлоргексидина была пропорциональна квантовому выбросу трансмиттера и активности фермента ацетилхолинэстеразы. Все это позволяет заключить, что хлоргексидин является веществом, ускоряющим деполяризацию, вызываемую трансмиттером, и обычно слабо влияющую на работу нервно-мышечного синапса. Хлоргексидин может спровоцировать и полный нервно-мышечный блок, причем можно утверждать, что выраженность последнего зависит от активности ткани.

Таким образом, хлоргексидин проявляет признаки типичного агента, зависящего от использования (use dependent эффект) [7]. Согласно этим представлениям, хлоргексидин будет, по-видимому, кумулироваться в наиболее интенсивно работающих синапсах. Подобный use-dependent эффект может проявляться не только в нервно-мышечном синапсе, но и в разных рецепторных системах, как, например, эффект блокатора Са-каналов верапамила (изоптина) [2].

Известно, что ЭХАР, как и хлоргексидин, оказывает выраженный бактериостатический эффект и широко применяется в качестве антисептика при лечении раневой инфекции. Проведенное нами исследование позволяет считать, что наряду с бактериоста-

тическим эффектом хлоргексидин может существенно нарушать функцию нервно-мышечного аппарата путем взаимодействия с рецепторами для ацетилхолина. Результатом такого взаимодействия является быстрая потеря чувствительности к естественному медиатору. Исходя из наших данных, ЭХАР подобным угнетающим действием на функцию нервно-мышечного синапса не обладает.

При лечении гнойных ран, по нашим данным, более эффективным оказался ЭХАР [4], что с учетом возможных осложнений, вызванных хлоргексидином, позволяет рекомендовать его как препарат выбора.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гиниатуллин Р.А., Бальцер С.К., Никольский Е.Е., Магазаник Л.Г.//Нейрофизиология. — 1986. — № 5. — С.645—654.
2. Гиниатуллин Р.А., Хамитов Х.С. Тезисы докладов Всесоюзной конференции по нейронаукам. — Киев, 1990.
3. Чикаев В.Ф., Федоров Н.В., Зулкарнеев Р.А. Тезисы докладов Всесоюзной конференции "Актуальные проблемы химиотерапии бактериальных инфекций". — М., 1991.
4. Чикаев В.Ф., Анисимов А.Ю., Ярадайкин В.В., Подшивалов А.Г. Актуальные вопросы неотложной медицины. — Казань, 1996.
5. Anderson C.R., Stevens C.F.//J. Physiol. (Lond.) — 1973. — Vol. 235. — P. 655—691.
6. Giniatullin R.A., Khamitov Kh.S. et al.//J. Physiol.(Lond.). — 1989. — Vol. 412. — P. 113—122.
7. Peper K., Bradley R.J., Dreyer F.// Physiol. Rev. — 1982. — Vol. 62. — P. 1271—1340.

Поступила 07.03.97.

#### EFFECT OF THE ANTISEPTICS OF ELECTROCHEMICALLY ACTIVATED SOLUTION OF POTASSIUM CHLORIDE AND CHLORINE HEXIDINE ON THE STATE OF PERIPHERIC NEUROMUSCULAR APPARATUS

E.M. Sokolova, V.F. Chikaev, R.A. Giniatullin, S.I. Agadzhanyan

The new data of the effect mechanism of the antiseptic agents used in clinical practice on neuromuscular apparatus are obtained. The comparative estimation of the effect of two antiseptics of electrochemically activated solution of potassium chloride and chlorine hexidine of bigluconate on functional characteristics of peripheric neuromuscular apparatus extended the possibilities of the effect on transition processes in synapses.