

**СТРУКТУРНЫЕ РЕАКЦИИ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ КРЫС OXYS И ВИСТАР ПРИ ОСТРЫХ ТОКСИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ, ВЫЗВАННЫХ БУПИВАКАИНОМ****Лев Моисеевич НЕПОМНЯЩИХ, Максим Александрович БАКАРЕВ, Владимир Гербертович ЦИММЕРМАН***ГУ НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН  
630117, Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 2*

При острых нарушениях клеточного гомеостаза, вызванных бупивакаином, в спектре реакций доминируют универсальные типы повреждения мышечных волокон, связанные с характерными изменениями миофибриллярного аппарата. Экстремальный характер патогенного стимула, а также структурно-метаболические характеристики волокон-мишеней в значительной степени определяют особенности этих изменений: выраженные контрактурные повреждения преимущественно белых мышечных волокон, значительное количество распространенных и смешанных форм. Быстрота и массивность структурной перестройки скелетно-мышечной ткани маскируют возможные отличия в характере деструктивных реакций между двумя линиями животных. Сравнительная оценка эффективности репаративных процессов показала отсутствие достоверных различий между регенерирующими группами, что указывает на сохранение пролиферативного и репопулятивного потенциала миогенных клеток-предшественников при наследственно обусловленной дисфункции митохондрий у крыс OXYS.

**Ключевые слова:** метаболические повреждения, регенерация, бупивакаин, крысы линии OXYS, скелетные мышцы, поляризационная и электронная микроскопия.

Особенности структурных реакций мышечной ткани в ответ на острые токсические воздействия и хронические генетически обусловленные нарушения, приводящие к сложным метаболическим изменениям на уровне клетки, недостаточно изучены. Это связано как с относительной редкостью данных патологических состояний, так и с недостаточной информативностью гистологических исследований, проводящихся, как правило, в стадии развернутых клинических проявлений, когда наблюдаемая картина отражает сложный результат взаимодействия деструктивных и компенсаторно-приспособительных реакций. В связи с этим изучение природы изменений в скелетных мышцах возможно главным образом при экспериментальном моделировании механизмов и параметров развития патологического процесса.

В основе миотоксичности бупивакаина — местного анестетика, вызывающего при внутримышечном введении выраженную дегенерацию мышечных волокон, — лежат универсальные по своей природе нарушения митохондриального метаболизма, подобные тем, которые возникают при некоторых патологических процессах общего характера [1]. В то же время местные и общие воздействия существенно отличаются выраженностью и динамикой повреждающего стимула, что при сравнительном анализе позволяет оценивать роль этих параметров в формировании спектра деструктивных реакций [2–4]. Бупивакаин не оказывает существенного

повреждающего действия на клетки-сателлиты, сосуды и нервные окончания, что обеспечивает необходимые условия для рекапитуляции программы миогенеза и дает возможность оценки регенераторного потенциала скелетных мышц в различных физиологических и патологических ситуациях.

Поскольку характер дегенеративных изменений в значительной степени зависит от структурно-метаболических характеристик и функционального состояния волокна-мишени [2, 5], а эффективность регенераторной реакции — от пролиферативного потенциала клеток-предшественников (прогрессивное снижение которого продемонстрировано с возрастом и при некоторых хронических дегенеративных процессах) [6, 7], была поставлена цель изучить особенности морфогенеза острых повреждений мышечных волокон, вызванных бупивакаином, у животных двух линий — Вистар и OXYS. Предсуществующее напряжение гомеостатических механизмов и адаптивные перестройки скелетно-мышечных волокон у преждевременно стареющих крыс OXYS [8, 9], связанные с прогрессирующими нарушениями структуры и функции митохондрий, создают особый физиологический контекст и могут приводить к снижению адаптивного и репаративного потенциала скелетных мышц.

**Материал и методы исследования**

Исследовано 38 животных OXYS и 38 крыс Вистар в возрасте 6 мес. с массой тела от

*Непомнящих Л.М. — д.м.н., профессор, директор*

*Бакарев М.А. — д.м.н., вед.н.с. лаб. общей патологической анатомии, e-mail: pathol@soramn.ru*

*Циммерман В.Г. — к.б.н., старш.н.с.*

215 до 340 г, которым тонкой иглой в центральную область передней большеберцовой мышцы вводили 0,2 мл 0,5%-го раствора бупивакаина (Анекаин, «Плива»). Выбор в качестве материала для экспериментального исследования передней большеберцовой мышцы обусловлен особенностями ее строения, которые дают возможность оценить реакцию различных типов мышечных волокон на повреждение [10]. Забор материала производили через 3 ч, 1, 3, 7 и 14 сут. У всех животных для контроля забирали контралатеральную интактную мышцу, в двух случаях на каждом сроке эксперимента в нее вводили 0,2 мл стерильного изотонического раствора. В качестве контроля использовали также по 5 интактных одновозрастных животных каждой линии.

Препараты мышц в «натяжении покоя» получали по описанной методике [2, 5]. Для светооптического исследования фрагменты мышц фиксировали в 10%-м нейтральном формалине, обрабатывали по стандартной методике и заключали в парафин, учитывая ориентацию мышечных волокон. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином в сочетании с реакцией Перлса, по методу ван Гизона с докраской эластических волокон резорцин-фуксином Вейгерта, ставили PAS-реакцию.

Для выявления состояния фибриллярного аппарата мышечных клеток в поляризованном свете исследовали парафиновые окрашенные и неокрашенные срезы с продольно ориентированными мышечными волокнами.

Для электронно-микроскопического исследования фиксированные в 4%-м параформальдегиде образцы постфиксировали в 1%-м растворе четырехокси осмия и после обезвреживания заключали в смесь эпона и аралдита. Полутонкие (1 мкм) срезы окрашивали реактивом Шиффа и 1%-м раствором азура II. Ультратонкие срезы получали на ультратоме LKB III, контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца, изучали в электронном микроскопе JEM 1010.

На стереотипно отобранных поперечных парафиновых и полутонких срезах из центральной области передней большеберцовой мышцы при помощи стереологических методик с использованием тестовой решетки проведено измерение средней площади поперечного сечения мышечных волокон. При статистической обработке данных применяли критерий Стьюдента; различия считали значимыми, если вероятность ошибки  $P$  была меньше 0,05.

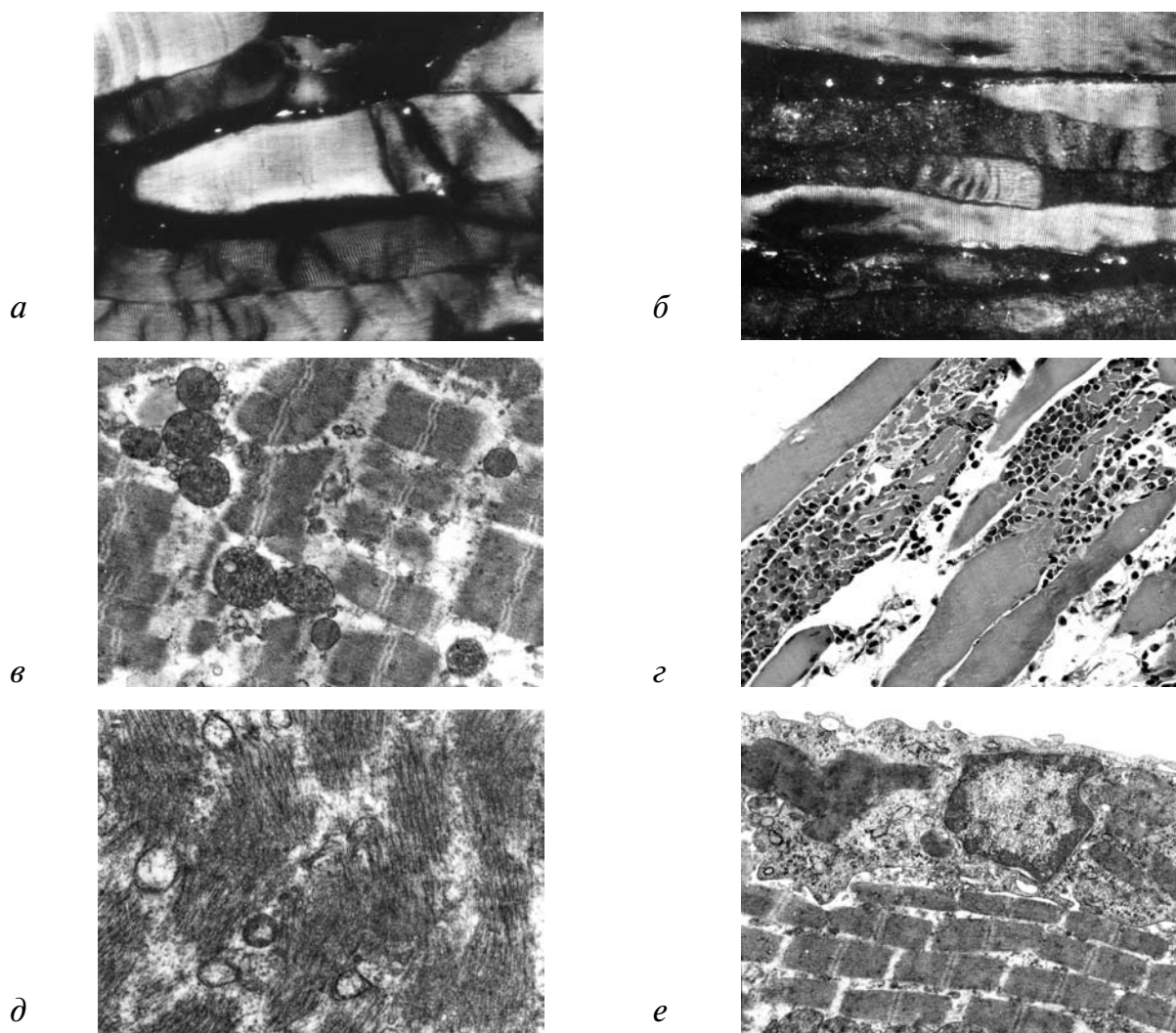
## Результаты исследования

В передней большеберцовой мышце различаются две зоны — наружная, состоящая преимущественно из белых мышечных волокон, и внутренняя, основная часть мышечных волокон в которой имеет типичные для красных волокон признаки [10]. Несмотря на небольшое количество вводимого препарата, дегенеративные изменения носили распространенный характер и развивались очень быстро.

Через 2–4 ч после введения бупивакаина во всех группах наблюдались признаки отека мышечных волокон и эндомизия, более выраженные в наружной зоне передней большеберцовой мышцы. Преимущественно в этой же зоне ограниченные участки по ходу мышечных волокон становились гомогенными, некоторые из них имели вид «узлов сокращения». При поляризационно-оптическом и электронно-микроскопическом исследовании в таких очагах и соседних с ними сегментах наблюдались контрастные изменения главной «маркерной» структуры мышечного волокна — миофибриллярного аппарата. Основу узла сокращения (контрактура III степени) [2] составлял сплошной анизотропный конгломерат, образованный компактными массами пересокращенных саркомеров (рис. 1, а) и отграниченный от остального волокна зонами их резкого перерастяжения или участками полного разобщения.

Менее «контрастные» изменения захватывали мышечные волокна на значительном протяжении и носили смешанный характер: участки пересокращения переходили в зоны перерастяжения и нарушения упорядоченного рисунка поперечной исчерченности (рис. 1, б). В проходящем свете в таких зонах часто наблюдалась мелкодисперсная зернистость, связанная с материалом А-дисков, которые на первом этапе (при сохранении общих очертаний) отличались выраженным диастазом; при этом полосы I-дисков выглядели «пустыми», отдельные группы саркомеров как будто рассыпались.

По данным электронной микроскопии, в основе такой картины, в некоторой степени напоминающей известные описания «дискоидного распада» [11], лежит избирательная дегградация фибриллярных элементов в области I-дисков и Z-полос (рис. 1, в). При этом толстые миофиламенты сохраняли присущую им конфигурацию и взаиморасположение в пределах А-дисков, которые находились в состоянии диастаза. В зоне повреждения обнаруживались отдельные мелкие везикулы саркоплазматического ретикулума и крупные или мелкие округлые



**Рис. 1.** Деструктивные реакции скелетных мышц крыс OXYS (а, г, е) и Вистар (б, в, д) через 3 ч (а – в) и 1 сут. (г – е) после введения бупивакаина. а – контрактуры миофибрилл III-IV степени. Чередование участков пересокращения и перерастяжения саркомеров; б – сочетание выраженных деструктивных изменений (контрактуры миофибрилл III-IV степени, дезагрегация анизотропных структур) и признаков нормального строения в соседних мышечных волокнах; в – «цитоллиз» мышечного волокна; г – клеточные инфильтраты на территории очагов повреждения в фазе глыбчатого распада; д – контрактура миофибрилл IV степени, дезагрегация миофиламентов, деструкция цитоплазматических органелл; е – макрофаг в зоне деструкции мышечного волокна. Фагоцитоз крупных фрагментов миофибриллярных структур. а, б – съемка в поляризованном свете, г – окраска гематоксилином и эозином; в, д, е – электронограммы; а, б, г – увел. 500; в, е – увел. 10 000; д – увел. 20 000.

митохондрии с диффузным или очаговым просветлением матрикса, деструкцией крист, признаками разрушения наружной мембраны.

В отличие от контрактурных изменений, сочетавшихся с гетерогенными признаками дезорганизации сократительного компартмента, проявления мелкоочагового лизиса фибриллярных структур («пустые» изотропные очаги с четкими границами, в которых отсутствовала поперечная исчерченность), более характерные для глубокой области передней большеберцовой мышцы, были, как правило, связаны с волокнами, в которых не отмечалось других

существенных изменений. С долей осторожности можно говорить о том, что у крыс OXYS очаговые повреждения литического характера в ранние сроки встречались несколько чаще, чем у крыс Вистар.

Через 1 сутки после введения бупивакаина в зонах повреждения выявлялись все формы необратимых контрактурных повреждений, основная часть которых находилась в фазе глыбчатого распада (рис. 1, г). В крупных выпуклых фрагментах, соответствовавших «узлам сокращения» и образованных, по данным электронной микроскопии, плотной массой деза-

гегрированных и дезориентированных протофибрилл, фрагментация чаще всего начиналась на периферии очага, здесь же обнаруживались небольшие скопления клеток инфильтрата.

В мышечных волокнах, поврежденных на значительном протяжении, участки уплотнения чередовались с участками полной дезорганизации сократительного материала (иногда обнаруживающего «ложную» поперечную исчерченность). На ультраструктурном уровне отмечалась дезагрегация саркомеров, Z-диски полностью разрушены, на месте I-дисков лежат отдельные обрывки тонких филаментов. Фрагменты толстых филаментов, потеряв упорядоченность, иногда продолжают оставаться на местах бывших А-дисков (рис. 1, д) или лежат в полном беспорядке.

В участках повреждения мышечных волокон наблюдалось значительное количество макрофагов. В их цитоплазме обнаруживались фрагменты мышечных клеток, в частности, различались миофибриллярные структуры, обладавшие поперечной исчерченностью (рис. 1, е).

Контрактурные повреждения и клеточные инфильтраты иногда распространялись в виде «тяжей», захватывая пучки мышечных волокон, но чаще носили зоно-зависимый характер — субтотальные повреждения и диффузная клеточная инфильтрация в наружной зоне резко граничила с видимо малоповрежденной областью, образованной более темными, тонкими волокнами.

Через 3 суток после введения бупивакаина на фоне завершавшейся резорбции некротизированных мышечных волокон на первый план в общей картине выходила пролиферативная фаза регенераторной реакции. Вокруг зон некротизированных волокон с признаками распада и почти полным отсутствием ядер располагались поля клеточной инфильтрации, представленной макрофагами (в том числе сидерофагами) и, в значительной степени, пролиферирующими миобластами (рис. 2, а), сливавшимися в тонкие базофильные миотрубочки (рис. 2, б). Макрофаги и миобластоподобные клетки заполняли профили пустых сарколеммных мешков, группы более крупных мышечных трубочек с центральными ядрами образовывали пучки.

Ближе к зоне красных волокон архитектура мышечной ткани была в целом сохранена. Отдельные тонкие миотрубочки прилежали к мышечным волокнам, сохранявшим нормальное строение (рис. 2, б).

В ультраструктурной картине наблюдались

признаки внутриклеточной и клеточной регенерации. Активация ядер мышечных волокон подсарколеммальной локализации выражалась в увеличении площади их поверхности за счет фестончатости нуклеолеммы, возрастании ширины и количества ядерных пор, появлении двух-трех крупных ядрышек. В перинуклеарной зоне у полюсов ядра скапливалось большое количество мелких митохондрий с плотным матриксом и многочисленными кристами, появлялись свободные рибосомы, визуализировались расширенные каналцы цитоплазматической сети, формировались тонкие, хаотично ориентированные филаментозные структуры.

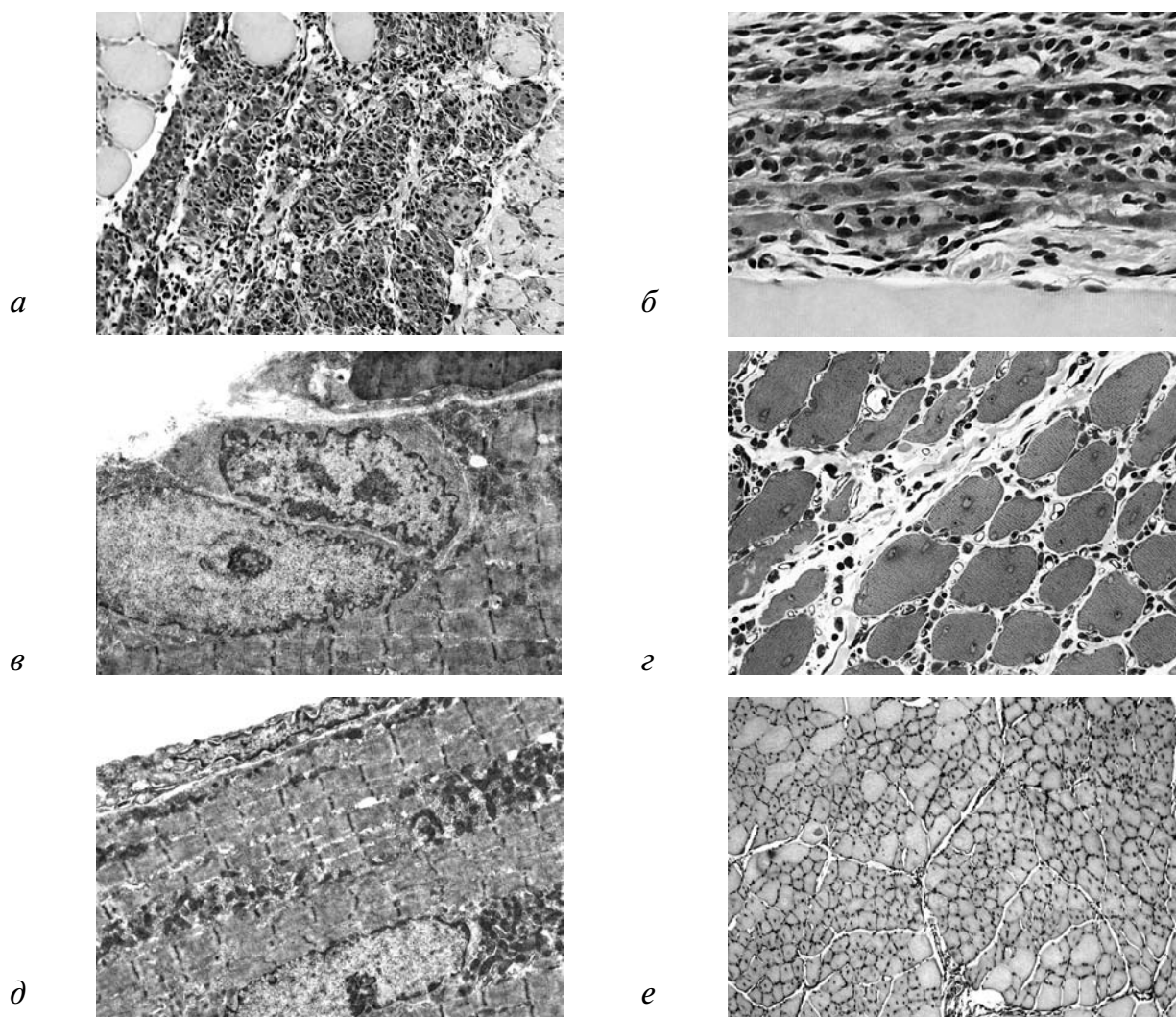
В некоторых случаях наблюдались непосредственные ультраструктурные признаки активации клеток-сателлитов, первыми из которых были появление ядрышка и гиперплазия гранулярной цитоплазматической сети (рис. 2, в).

Через 7 суток после введения бупивакаина архитектура мышечной ткани начинала восстанавливаться. В большинстве препаратов не обнаружено необратимо поврежденных мышечных волокон. Характерной чертой было созревание миотрубочек, образовывавших группы незрелых мышечных волокон, а также присутствие рассеянных тонких, но уже менее базофильных волокон с поперечной исчерченностью и центрально расположенными светлыми ядрами. Прослойки эндомиозия в области растущих мышечных волокон содержали развитую капиллярную сеть без признаков стаза, а также значительное количество макрофагов и фибробластов (рис. 2, г).

При электронной микроскопии в созревающих миотрубочках и незрелых мышечных волокнах цепочки ядер были дислоцированы в центральной части волокна, у их полюсов образовывался «шлейф» из мелких митохондрий (рис. 2, д). Миофибриллярный аппарат был представлен тонкими миофибриллами, которые были не всегда четко выровнены относительно друг друга, в связи с этим их Z-полосы образовывали слегка волнистый рисунок.

Через 14 суток после введения бупивакаина общая архитектура скелетной мышцы была практически восстановлена. По сравнению с предыдущим сроком, мелкие волокна теряли базофилию, менее отчетливо выделялись на общем фоне, однако еще не достигали нормального размера и составляли значительную часть всей популяции (рис. 2, е). Около 20–40% из них сохраняли центрально расположенные ядра.

С целью сравнительной оценки эффектив-



**Рис. 2.** Репаративные реакции скелетных мышц крыс OXYS (а, в, г, е) и Вистар (б, д) через 3 сут. (а, б), 7 сут. (в – д) и 14 сут. (е) после введения бупивакаина. а – клеточный инфильтрат (макрофаги и пролиферирующие миобласты) в зоне некротизированных волокон, увел. 250; б – клетки инфильтрата и новообразованные мышечные трубочки рядом с зоной сохранившихся мышечных волокон, увел. 500; в – активация клетки-сателлита: фестончатость ядра, расширение ядерных пор, формирование ядрышек. Аналогичные изменения ядра мышечной клетки, увел. 5000; г – незрелые мышечные волокна с центральными ядрами, большое количество капилляров в эндомизии, увел. 500; д – фрагмент молодого мышечного волокна. Центральная локализация ядра, формирование зон внутриклеточной регенерации, увел. 3000; е – тонкие волокна с центральными ядрами составляют значительную часть популяции мышечных волокон, увел. 150. а, б, е – окраска гематоксилином и эозином; г – полутонкий срез, окраска азуром II; в, д – электронограммы.

ности регенераторной реакции у крыс OXYS и Вистар в последней группе (14 суток) при помощи стереологических методик проведено измерение средней площади поперечного сечения мышечных волокон на стереотипно выбранных поперечных срезах из центральной области передней большеберцовой мышцы. Полученные средние значения ( $1766 \pm 194 \text{ мкм}^2$  у Вистар и  $1695 \pm 332 \text{ мкм}^2$  у OXYS) были значительно ниже контрольных показателей ( $2517 \pm 113 \text{ мкм}^2$  у Вистар и  $2781 \pm 271 \text{ мкм}^2$  у OXYS), подтверждая незавершенность в данный период

процессов регенерации в обеих группах опытных животных. Достоверных различий между регенерирующими группами не отмечено (рис. 3).

Таким образом, внутримышечное введение бупивакаина вызывало быстрое развитие распространенных деструктивных изменений преимущественно в белых мышечных волокнах (выраженные повреждения контрактурного типа) или в волокнах обоих типов (очаги миоцитолитизиса и умеренные контрактурные изменения). Одной из причин такой относительной

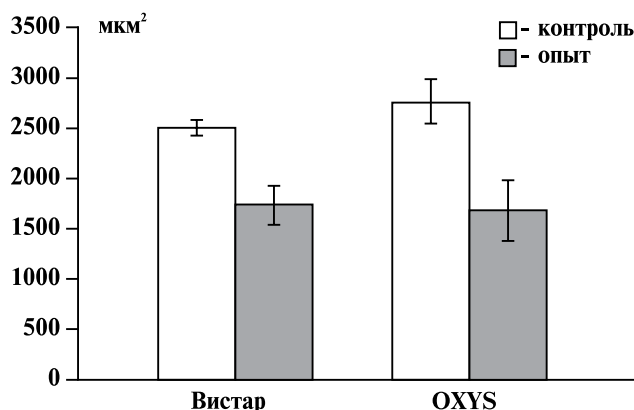


Рис. 3. Средняя площадь поперечного сечения мышечных волокон передней большеберцовой мышцы крыс Вистар и OXYs.

избирательности может быть большой компенсаторный резерв митохондриального компартамента в мышечных волокнах I типа [12].

Существенной особенностью спектра структурных реакций, не наблюдавшейся ранее при более «мягких» общих воздействиях [2], стало наличие в исследованном материале зон дезагрегации миофибрилл, напоминавшей картины «дискоидного распада» [8]. Подобная форма повреждения, описанная в кардиомиоцитах при окклюзионных инфарктах миокарда и обширных инфарктоподобных метаболических повреждениях, была названа «цитоллизом» (прижизненным аутолизом) [13].

В эксперименте с бупивакаином признаков существенного нарушения кровоснабжения не отмечено, признаки цитолиза наблюдались в отдельных мышечных волокнах и, как правило, не на всем их протяжении. По-видимому, резкие нарушения окислительного фосфорилирования при местном воздействии высоких концентраций повреждающего фактора, накладываясь на определенный локальный физиологический контекст, «моделировали» по своей интенсивности состояние острой гипоксии с быстрым развитием глубокого энергетического дефицита, опережающей активацией литических процессов и тотальным лизисом в первую очередь элементов цитоскелета и актиновых филаментов в области изотропных дисков. Длительное сохранение в этих зонах структур А-дисков может объясняться устойчивостью тяжелых цепей миозина к кальпаин-зависимому протеолизу [14], а также образованием поперечных связей между миозиновыми и актиновыми филаментами в отсутствии АТФ [15].

В целом, сравнительный анализ острых токсико-метаболических повреждений скелетных мышц при некоторых экспериментальных

и клинических патологических процессах [2, 3] указывает на существенную роль количественных параметров повреждающего воздействия, а также структурно-метаболических характеристик мышечных волокон в формировании спектра деструктивных реакций. Отсутствие существенных различий в этом аспекте между линиями Вистар и OXYs может быть связано с быстротой и массивностью структурной перестройки скелетно-мышечной ткани в экстремальной дисметаболической ситуации.

В условиях прекращения действия повреждающего фактора такие изменения, вызывая предельное напряжение репаративного резерва скелетных мышц, создают основу для полноценной регенераторной реакции. Нормальная динамика восстановления архитектуры мышечной ткани в ответ на экстремальное повреждение при наследственно обусловленной дисфункции митохондрий у преждевременно стареющих крыс OXYs указывает на сохранение в этих условиях существенного репаративного резерва, а также наводит на мысль о возможности его стимуляции [16] с целью поддержания компенсаторных процессов и предотвращения изменений скелетных мышц, связанных со старением и митохондриальными дефектами.

#### Литература

1. Irwin W., Fontaine E., Agnolucci L. et al. Bupivacaine myotoxicity is mediated by mitochondria // J. Biol. Chem. 2002. 277. 12221-12227.
2. Бакарев М.А., Непомнящих Л.М., Циммерман В.Г. Структурные особенности острых очаговых метаболических повреждений волокон соматической мускулатуры, вызванных диметилпарафенилендиаминном // Бюлл. exper. биол. 1999. 127. 6. 700-705.
3. Бакарев М.А., Непомнящих Л.М., Циммерман В.Г. Structural peculiarities of acute focal metabolic failure of fiber of somatic muscular system caused by dimethyl paraphenylenediamine // Byul. eksper biol. 1999. 127. 6. 700-705.
4. Непомнящих Л.М., Бакарев М.А. Морфологическое исследование соматических мышц при алиментарно-токсической пароксизмальной миоглобинурии // Бюлл. exper. биол. 1996. 121. 2. 228-233.
5. Непомнящих Л.М., Бакарев М.А. Morphologic investigation of somatic muscles at alimentary-toxic paroxysmal myoglobinuria // Byul. eksper biol. 1996. 121. 2. 228-233.
6. Непомнящих Л.М., Бакарев М.А. Морфогенез метаболических повреждений скелетных мышц. М., 2005. 352.
7. Непомнящих Л.М., Бакарев М.А. Morphogenesis of metabolic damages of skeletal muscles. M., 2005. 352.
8. Целлариус С.Ф., Целлариус Ю.Г. Гистопатология очаговых метаболических повреждений волокон соматической мускулатуры. Новосибирск: Наука, 1979. 154.



- Tsellarius S.F., Tsellarius Yu.G.* Histopathology of focal metabolic failure of fiber of somatic muscular system. Novosibirsk: Nauka, 1979. 154.
6. *Jejurikar S.S., Kuzon W.M.* Satellite cell depletion in degenerative skeletal muscle // *Apoptosis*. 2003. 8. 573-578.
7. *Renault V., Piron-Hamelin G., Forestier C. et al.* Skeletal muscle regeneration and the mitotic clock // *Exp. Gerontol.* 2000. 35. 711-719.
8. *Бакарев М.А., Непомнящих Л.М.* Структурные проявления нарушений митохондриальной функции в скелетных мышцах у преждевременно стареющих крыс OXYS // *Бюлл. exper. биол.* 2004. 138. 12. 674-679.
- Bakarev M.A., Nepomnyashchikh L.M.* Structural evidences of disorder of mitochondrial function in skeletal muscle of premature ageing rats OXYS // *Byul. eksper. biol.* 2004. 138. 12. 674-679.
9. *Колосова Н.Г., Айдагулова С.В., Непомнящих Г.И. и др.* Динамика структурно-функциональных изменений митохондрий гепатоцитов преждевременно стареющих крыс линии OXYS // *Бюлл. exper. биол.* 2001. 132. 8. 235-240.
- Kolosova N.G., Aidagulova S.V., Nepomnyashchikh G.I. etc.* Dynamics of structural-functional changes of mitochondria of hepatocytes of premature ageing rats OXYS // *Byul. eksper. biol.* 2001. 132. 8. 235-240.
10. *Шмерлинг М.Д., Филюшина Е.Е., Бузueva И.И. и др.* Скелетная мышца: Структурно-функциональные аспекты адаптации. Новосибирск: Наука, 1991. 121.
- Shmerling N.D., Filyushina E.E., Buzueva I.I. etc.* Skeletal muscle: Structural-functional aspects of adaptation. Novosibirsk. Nauka, 1991. 121.
11. *Секамова С.М., Копьева Т.Н., Тройняков Н.К.* Динамика некротических изменений скелетных мышц при синдроме длительного раздавливания // *Арх. патол.* 1976. 7. 25-32.
- Sekamova S.M., Kop'eva T.N., Troinyakov N.K.* Dynamics of skeletal muscle necrotic changes at syndrome of long-term crush // *Arkh. patol.* 1976. 7. 25-32.
12. *Bernardi P.* Mitochondria in muscle cell death // *Ital. J. Neurol. Sci.* 1999. 20. 395-400.
13. *Непомнящих Л.М.* Альтеративная недостаточность мышечных клеток сердца при метаболических и ишемических повреждениях. М.: Изд-во РАМН, 1998. 111.
- Nepomnyashchikh L.M.* Alternative insufficiency of heart muscle cells at metabolic ischemic damages. М.: Izd-vo RAMN, 1998. 111.
14. *Huang J., Forsberg N.E.* Role of calpain in skeletal muscle protein degradation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998. 95. 12100-12105.
15. *Бендолл Д.Р.* Мышцы, молекулы и движение. М., 1970. 256.
- Bendoll D.R.* Muscles, molecules and movement. М., 1970. 256.
16. *Chakravarthy M.V., Davis B.S., Booth F.W.* IGF-I restores satellite cell proliferative potential in immobilized old skeletal muscle // *J. Appl. Physiol.* 2000. 89. 1365-1379.

## STRUCTURAL REACTIONS OF SKELETAL MUSCLES IN OXYS AND WISTAR RATS WITH TOXIC METABOLIC INJURIES CAUSED BY BUPIVACAINE

Lev Moiseevich NEPOMNYASHCHIKH, Maxim Alexandrovich BAKAREV, Vladimir Gerbertovich TSIMMERMAN

*SI RI for regional pathology and pathomorphology of SB RAMS*  
2, Ac. Timakov str., Novosibirsk, 630117

Universal types of muscle fiber injuries associated with characteristic changes in the myofibrillar system predominate in the spectrum of reactions to acute disorders of cell metabolism caused by bupivacaine. Extreme character of the pathogenic exposure and structural and metabolic characteristics of the target fibers largely determine these changes: pronounced contractures involving primarily white muscle fibers, high incidence of disseminated and mixed forms. Rapid and massive restructuring of muscle tissue makes for masking possible differences in this aspect between OXYS and Wistar rats. Comparative analysis of reparative reactions revealed the absence of significant differences between the regenerating groups indicating retained proliferative and repopulating potential of myogenic precursor cells in OXYS rats with hereditary mitochondrial dysfunction.

**Key words:** skeletal muscles, bupivacaine, OXYS rats, metabolic injuries, regeneration, polarization and electron microscopy.

*Nepomnyashchikh L.M.* – corresponding member of RAMS, doctor of Medical Sciences, professor, director  
*Bakarev M.A.* – doctor of Medical Sciences, leading researcher of laboratory of general pathologic anatomy,  
e-mail: pathol@soramn.ru  
*Tsimmerman V.G.* – candidate of Biological Sciences, senior researcher