шением уровня эндотоксина в крови, поскольку при ожогах, как правило, снижается способность системы мононуклеарных фагоцитов к очищению крови. В течение второй недели происходило восстановление фагоцитарной функции и снижение биоцидной. Причем падение биоцидной активности нейтрофилов сочеталось со снижением общей реактивности этих клеток. Эта фаза реакции нейтрофильных гранулоцитов, вероятно, связана с феноменом деактивации. Деактивацию зарегистрировали, изучая влияние ретимулирующих воздействий на образование активных метаболитов кислорода поли- и мононуклеарными фагоцитами (Маянский Д.Н., 1989, 1993, 1997). В качестве ретимулирующих агентов в наших опытах могли служить продукты распада кожи, эритроцитов, апоптозных лейкоцитов, образующиеся при развитии воспалительного процесса.

Сравнительная оценка токсического действия противотуберкулезных препаратов на миокард

Мальцева Л.Е., Мордык А.В.
Омская государственная медицинская академия, Омск

Туберкулез в России в настоящее время является национальной проблемой, стоящей перед обществом, медицинской наукой и практическим здравоохранением. Лечение больных туберкулезом требует длительного, непрерывного и одновременного приема 4-5 антибактериальных препаратов, которые, помимо терапевтического эффекта, нередко оказывают повреждающее действие на многие органы и системы. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты, проявляющиеся в процессе химиотерапии, существенно ограничивают возможность ее проведения и снижают эффективность лечения больных туберкулезом легких. В последние годы в литературе практически нет новых сведений о влиянии противотуберкулезных препаратов на миокард. Остаются малоизученными молекулярные механизмы побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы. А в условиях комбинированной химиотерапии оценить негативные свойства каждого препарата не представляется возможным. В связи с этим представляется актуальным экспериментальное исследование кардиотоксического действия отдельных противотуберкулезных препаратов.

Целью настоящей работы явилось экспериментальное изучение и сравнение кардиотоксического действия противотуберкулезных препаратов.

Методы исследования. Эксперименты выполнены на 74 белых беспородных крысах-самцах массой 250-300 г. Опытные животные получали в течение 2-х месяцев противотуберкулезные препараты: первая группа – изониазид в дозе 15 мг/кг массы, вторая группа – рифампицин 10 мг/кг, третья – рифабутин 10 мг/кг, четвертая – этамбутол 25 мг/кг, пятая – пиразинамид 25 мг/кг, шестая – протионамид 15 мг/кг. Контролем служили интактные крысы. Для изучения сократительной функции миокарда были проведены исследования на изолированных сердцах крыс, лишенных регуляторных влияний организма (E.L. Fallen et al., 1967). Через 30 мин от начала перфузии, необходимых для стабилизации работы сердца, регистрировали давление в левом желудочке. На основании графического материала рассчитывали комплекс силовых и скоростных показателей: систолическое давление, диастолическое давление, развиваемое левым желудочком давление, скорость развития и скорость падения внутрижелудочкового давления, а также дефект диастолы, по изменению которых судили о состоянии сократительной функции сердца. Программа экспериментов на изолированных сердцах включала ряд методических приемов, позволяющих оценить функциональные резервы миокарда:1) навязывание частоты сердечных сокращений 300, 400, 500 мин –1 с целью определения дефекта диастолы и оценки кальциевого насоса сарколеммы и СПР (Ф.З. Меерсон, 1975); 2) положительный инотропный эффект в результате повышения концентрации Са2+ в перфузате с 2,5 до 7,5 ммоль/л, для оценки мощности кальциевого насоса сарколеммы и саркоплазматического ретикулума (СПР), ответственного за быстрое удаление избытка СА2+ из саркоплазмы и реализацию диастолического расслабления миокарда (Долгих В.Т., 1986-2002; Ф.З. Меерсон, 1978).

Результаты исследования. Перфузия сердец крыс, получавших изониазид в течение 2 месяцев, выявила выраженную депрессию сократительной функции, о чем свидетельствовало снижение силы и скорости сокращения. Значительно сниженным оказалось развиваемое давление (на 36%), а также скорости сокращения и расслабления миокарда. При приеме рифампицина и протионамида снижение силы и скорости сокращения составило 12,5% от контрольного уровня. Длительный прием рифабутина, этамбутола и пиразинамида не выявил достоверных различий показателей сократимости по отношению к контролю.

В условиях навязывания ритма высокой частоты оказалось еще более очевидным выявленное угнетение сократительной функции у крыс, получавших изониазид, рифампицин и протионамид. В частности, отмечалось повышение диастолического давления в 3-5 раза по сравнению с исходным уровнем (в контроле – в 1,5-2 раза), а также появление и неуклонное нарастание дефекта диастолы, который оказался в 2-3 раза больше, чем в контроле. Длительный прием рифабутина и пиразинамида также вызвал скрытые нарушения сократительной функции миокарда, которые удалось выявить при предъявлении сердцу повышенной нагрузки. Диастолическое давление и дефект диастолы в ответ на навязывание высокой частоты сокращения при приеме этих препаратов оказались достоверно выше, чем в контрольной группе. Возникновение неполного расслабления сигнализирует о том, что предъявленная нагрузка оказалась выше максимальной мощности кальциевого насоса сарколеммы и СПР, говоря о его повреждении в результате приема противотуберкулезных препаратов.

Увеличение содержания кальция в перфузате сопровождалось положительным инотропным эффектом. Максимальным он был в контрольной группе, где систолическое давление увеличивалось на 60%. У крыс, получавших изониазид, наблюдалось повышение систолического давления лишь на 39%. Гипер-

кальциевая перфузия интактных сердец сопровождалась увеличением диастолического давления в 1,7 раза, а у сердец крыс, получавших изониазид, - в 2,4 раза. Повышение диастолического давления говорит о нарушении расслабления миокарда и появлении контрактур, более выраженном в опытных сердцах.

Результаты этих исследований свидетельствуют о повышении чувствительности сердец крыс, получавших противотуберкулезные препараты, к изменению концентрации кальция в омывающей жидкости. Известно, что в нормальных условиях при увеличении кальция в среде или саркоплазме происходит активация входящих в состав мембран СПР высокочувствительных к ионам кальция белков – Са-АТФазы и кальмодулина, при этом СПР осуществляет быстрое удаление ионов кальция из миофибрилл и тем самым обеспечивает их полное расслабление (В.И. Капелько, 1992). Нарушения, выявленные нами в опытах с перфузией изолированных сердец раствором с высоким содержанием кальция, свидетельствует о повреждении в результате приема изониазида и в меньшей степени других противотуберкулезных препаратов, кальциевого насоса, ответственного за своевременное и достаточно полное удаление избытка ионов кальция из саркоплазмы и расслабление сердечной мышцы.

Обсуждение результатов. Перфузия сердец крыс, получавших изониазид, выявила выраженную депрессию сократительной функции. При приеме рифампицина и протионамида снижение силы и скорости сокращения составило 12,5% от исходного уровня. Выявленные нарушения усугублялись при навязывании ритма высокой частоты, гиперкальциевой перфузии. У крыс, получавших пиразинамид и рифабутин, угнетение сократительной функции отмечалось лишь при проведении нагрузочных проб. У крыс, получавших этамбутол, не было зарегистрировано достоверного изменения показателей сократимости миокарда. Выявленное в результате приема противотуберкулезных препаратов угнетение сократительной функции миокарда являлось, по-видимому, следствием нарушения работы мембранных ионных насосов и, в первую очередь, Са-насоса сарколеммы и СПР.

Выводы: 1. Наибольшее кардиотоксическое действие при длительном приеме оказывает изониазид, менее выраженное рифампицин и протионамид.

2. На основании полученных экспериментальных данных можно рекомендовать исключить эти препараты из схем химиотерапии туберкулеза у лиц, имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию.

Влияние природных антигипоксантов на напряжение и сатурацию кислорода в крови человека

Маремкулова Б.М., Темботова И.И., Пшикова О.В., Шаов М.Т.

Кабардино-Балкарский государственный университет, Нальчик

В настоящее время установлено, что многие природные антиоксиданты являются также и антигипоксантами, надежно защищающими организм от гипоксии. Так, например, в исследованиях последних лет (О.В.Пшикова, 1998, 1999, 2001, 2002) доказано несомненное антигипоксическое действие облепихи крушиновидной, произрастающей в районе Приэльбрусья - высотоустойчивость животных, кормленных облепихой, возросла на 3,2 км. В этих работах также было выяснено, что антигипоксическое действие облепихи обеспечивают ее природные антиоксиданты: Р-каротины (260 мг%), витамины Е (150 мг%) и С (300 мг%). Действительно, как следует из данных литературы: Р-каротин является регулятором кислородного метаболизма клеток (В.Г.Карнаухов, 1973), витамин Е осуществляет структурную целостность клеточных мембран (И.И. Иванов, 1978), а витамин С - регулятор реактивных интермедиатов ПОЛ (М.Т. Шаов, 2000).

С учетом этих обстоятельств нами была проведена серия экспериментов с целью исследования влияния биоантиоксидантов облепихи (место сбора Приэльбрусье) на сатурацию (SaO_2) и напряжение кислорода (Po_2) крови человека. При этом исходили из того, что PO_2 является показателем энергопродукции клеток и тканей, а SaO_2 - показатель состояния системы транспорта кислорода. По результатам наших исследований (М.Т. Шаов и соавт., 1993) и данным литературы (R. Frey, W. Erdmann, R. Stossek, 1975) большую роль играют также и флуктуации этих показателей, поэтому в настоящей работе обсуждаются главным образом динамика флуктуации напряжения кислорода (фPo_2) и сатурации (ф SaO_2). В опытах принимали участие здоровые молодые люди (12) 20-22 лет. SaO_2 и ф8аO_2 регистрировались на пульсоксиметре ЭЛОКС - 1М по методике О.В. Пшиковой (2002). Po_2 и фPo_2 определялись через P_5о по значениям сатурационной кривой (Дж. Уест, 1988). Данные по флуктуациям и абсолютным величинам исследуемых показателей получены в результате их регистрации в течение 5 минут. Обработка результатов в опытах осуществлялась по параметрическим критериям (Г.Ф. Лакин, 1990).

Результаты опытов показали, что у контрольной группы (10 человек) ф SaO_2 составили 39183,4 в минуту, а абсолютное значение SaO_2 равнялось в среднем 96,5 ± 0,1. У кормленных био-антиоксидантами облепихи 5 суток людей (п= 10) ф8аO_2 встречались с частотой 25989, 4 в минуту, а абсолютное значение SaO_2 при этом равнялось в среднем 97,4 + 0,04. Результаты биометрического анализа этих данных говорят о достоверном снижении ф8аO_2 и возрастании SaO_2 ($p < 0,01$). Следовательно, под влиянием биоантиоксидантов облепихи в динамике исследуемых показателей происходят положительные сдвиги - достоверно снижается уровень флуктуации SaO_2 и также возрастает насыщение НЬ молекулами кислорода.

В другой серии опытов участников кормили биоантиоксидантами облепихи 10 суток. При этом были получены следующие результаты: фБаO_2 - 17846,4 в минуту; SaO_2 - 97, 1 + 0,08. Результаты этой серии опытов однозначно свидетельствуют о том, что биоантиоксиданты оказывают значительное влияние на исследуемые показатели - уровень ф8аO_2 по сравнению с контролем снижается в 2,20 раза, а абсолютное значение (SaO_2) поддерживается на максимально воз-