

вание влияния цитостатиков на гематологические показатели крови лабораторных животных, позволило выявить наиболее ранние маркеры иммунотоксического действия данных препаратов, разработать и запатентовать 2 экспериментальные модели для экспресс-оценки специфического иммуномодулирующего эффекта препаратов биотехнологического происхождения. Была разработана новая комбинированная модель нейтропении и анемии, предусматривающая использование винкристина сульфата (ЗАО "Биолик", Украина) в дозе 0,52 мг/кг, 2 раза, через 7 дней. Модель реактивного тромбоцитоза получили при однократном внутривенном введении аналогичного цитостатика (Фармахеми Б.В., Нидерланды).

Комбинированная модель нейтропении и анемии была использована для изучения новых проявлений фармакологической активности препарата биотехнологического происхождения Нейпоген (рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор G-CSF), (Roche, Швейцария) — стимулятора лейкопоэза. Нейпоген нормализовал процентное содержание нейтрофилов в лейкоцитарной формуле крови. Однако, биологическое действие Нейпогена на кровь мышей этим не ограничивалось. На нашей модели Нейпоген продемонстрировал также способность нормализовать содержание гемоглобина, средний объем эритроцитов, средние содержание гемоглобина в эритроците. Полученные данные дают основание для использования данного препарата в качестве регулятора не только лейкопоэза, но и эритропоэза.

ВЛИЯНИЕ ПИРАЗИНАМИДА НА АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ КОЛЛАГЕНОВ I И II ТИПА

Бондаренко Л.Б., Коваленко В.Н.

ГУ "Институт фармакологии и токсикологии Академии медицинских наук Украины", Киев, Украина

Треть населения нашей планеты инфицирована микобактериями туберкулеза, и количество новых случаев все возрастает. Ситуация становится еще серьезней если принять во внимание, что прямое воздействие *Mycobacterium tuberculosis* сопровождается широким спектром сопутствующих туберкулезу патологий, среди которых одно из ведущих мест принадлежит патологиям соединительной ткани. Как туберкулез сам по себе, так и противотуберкулезная химиотерапия способны вызывать серьезные нарушения в содержании и структуре основных соединительнотканых белков — коллагенов, приводящих к возникновению язвенных поражений кожи, серьезным нарушениям формирования и функционирования опорно-двигательного аппарата,

а также поражениям суставов. В мировом масштабе число таких случаев ежегодно составляет около 19-38 миллионов. Это обуславливает актуальность исследования таких изменений для оптимизации стандартных схем противотуберкулезной химиотерапии и сведения к минимуму ее побочных эффектов.

Коллагены I и II типа составляют основу соединительнотканых белков кожи, костной ткани и хрящей. Целью данного исследования было изучение влияния различных доз туберкулоstaticа пиразинамида на аминокислотный состав коллагенов I и II типа. Эксперименты проводились на белых крысах самцах линии Вистар (160-200 г массы тела). Животные были разделены на три группы: I — получала пиразинамид *per os* в дозе 1000 мг/кг массы тела/день, II — в дозе 2000 мг/кг массы тела/день, в обеих группах препарат вводился 60 дней; III- контроль. Через 60 дней эксперимента животные всех групп умерщвлялись и из их кости, кожи и хряща выделялись коллагены I и II типа, аминокислотный состав которых исследовался с использованием аминокислотного анализатора AAA-881 (Чехия). Изучение влияния различных доз пиразинамида на коллагены I и II типа кости, кожи и хряща крыс продемонстрировало наличие достоверных дозо-зависимых количественных и качественных изменений этих соединительнотканых белков по сравнению с контролем. Отмеченные нами изменения в аминокислотном составе коллагенов оказывают влияние на их физико-химические свойства. Снижение содержания пролина неизбежно отразится на структуре и свойствах коллагеновой спирали (механическая прочность, жесткость, упругость). Нарушение соотношений между аминокислотными остатками гидроксипролина, лизина и гистидина способно серьезно отразиться на количестве и типе шивок коллагеновых структур, а следовательно и на прочности и эластичности коллагенового матрикса. Изменения содержания аргинина, аспарагиновой кислоты, треонина, серина и глутаминовой кислоты могут изменить поверхностный заряд коллагеновых молекул и ход процессов осификации, тогда как изменения количества остатков изолейцина, тирозина и фенилаланина может воздействовать на степень жесткости коллагеновой спирали. Помимо этого, от содержания остатков аргинина, глицина и аспарагиновой кислот зависит число доменов Arg-Гли-Асп, ответственных за процессы адгезии клеток на коллагеновых структурах и число локусов, отвечающих за взаимодействие шаперонов в процессе процессинга проколлагена в коллаген. Сравнение этих результатов с данными литературы и ранее полученными нами результатами о влиянии на аминокислотный состав коллагенов I и II типа секостероидов, гормонов, ряда аминокислот, актиномицина D дает

основание предполагать, что определенные изменения содержания остатков пролина, гидроксипролина, лизина, гистидина, гидроксизина могут рассматриваться в качестве ранних биомаркеров развития отдаленных неблагоприятных эффектов лекарственных средств на организм.

БЛОКАДА УТВОРЕННЯ МІТОХОНДРІАЛЬНОЇ ПОРИ ПРИ РЕПЕРФУЗІЇ ІЗОЛЬОВАНОГО СЕРЦЯ ЗА ДОПОМОГОЮ ЦИКЛОСПОРИНУ А: ПОТЕНЦІЙНИЙ РИЗИК

Добреля Н.В., Бойцова Л.В., Данова І.В.,
Стрелков Є.В., Мончак І.Л., Хромов О.С.
*ДУ "Інститут фармакології та токсикології
АМН України", М.Київ, Україна*

Встановлено, що відкриття мітохондріальної пори великої провідності (МП) є одним з чинників незворотних порушень роботи серця в умовах ішемії — реперфузії. Згідно з літературними даними, використання інгібіторів пори, зокрема циклоспорину А (ЦсА), попереджує утворення МП. Разом з тим відомо, що ЦсА спричиняє пригнічення активності міокарду. Метою роботи була оцінка ступеню захисної і пошкоджуючої дії ЦсА на серце при ішемії та реперфузії.

Дослідження проводились з використанням метода перфузії ізольованого серця з постійним протоком за Лангендорфом. Були використані серця 18 мурчаків обох статей з масою тіла (450–39) г. Субтотальна ішемія і реперфузія викликала шляхом обмеження на 95 % об'ємної швидкості перфузії протягом 40 хвилин та наступного повного відновлення об'ємної швидкості до початкової величини. Дослідження впливу *in vitro* ЦсА на функціонування енергопродукуючого дихального ланцюжка були проведені на мітохондріях за стандартною методикою.

Ішемія призводила зниження скоротливої активності міокарду, про що свідчить зниження індексу скоротливості (ІС) з $59,3 \pm 1,9$ с⁻¹ до $19,4 \pm 2,1$ с⁻¹ ($P < 0,001$), більш ніж на 80 % знижувався максимальний тиск у порожнині лівого шлуночку (ТЛШ; з $162,6 \pm 23,2$ до $28,8 \pm 2,5$ мм рт. ст.; $P < 0,001$). Виникали одиночні шлуночкові екстрасистоли.

Відновлення перфузії в коронарних артеріях викликало підвищення насосної функції серця: ТЛШ збільшувався до $134,9 \pm 20,9$ мм рт. ст. ($P < 0,01$). В початковому періоді реперфузії спостерігалось збільшення, у порівнянні з вихідними величинами, тривалості інтервалу QTc: з $0,33 \pm 0,02$ до $0,42 \pm 0,03$ с ($P < 0,05$), та рееструвалося збільшення частоти шлуночкових екстрасистол.

Поновлення перфузії ішемізованого міокарда розчином, що містив ЦсА (10–8 — 10–6 ммоль/л), значно зменшувало кількість шлуночкових

екстрасистол. Реперфузія в присутності ЦсА не приводила до відновлення скоротувальної функції серця. ТЛШ був на 80 % меншим у порівнянні з його контрольними величинами ($26,5 \pm 3,6$ проти $134,9 \pm 20,9$ мм рт. ст.; $P < 0,001$). Значення індексу скоротливості практично не відрізнялось у порівнянні з періодом ішемії. Також необхідно відмітити скорочення на 45 % інтервалу QTc ($0,23 \pm 0,03$ проти $0,42 \pm 0,03$ с, $P < 0,01$), що могло свідчити про пригнічення проаритмічної готовності міокарду.

Оцінка процесів окислювального фосфорилювання на ізольованих мітохондріях показала, що ЦсА пригнічує синтез АТФ на тлі підвищеного споживання кисню на етапах V2 та V3.

Проведені нами дослідження виявили протиаритмічну активність ЦсА, але разом з тим показали наявність у ЦсА вираженої кардіодепресивної дії, яка проявляється у значному пригніченні скоротувальної функції серця, що, імовірно, є наслідком пригнічення енергопродукції мітохондріями.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ УКСУСНОЙ ЭССЕНЦИЕЙ

Стопницкий А.А.*, Ибрагимов С.И.,
Уразаева Ж.К., Акалаев Р.Н.

*Республиканский научный центр экстренной
медицинской помощи, г. Ташкент, Узбекистан*

Острые отравления уксусной эссенцией по-прежнему сохраняют одно из лидирующих позиций в общей структуре химических травм не только на территории нашей страны, но и в странах СНГ. Уксусная кислота обладает местным прижигающим действием по типу коагуляционного некроза и выраженным резорбтивным — гемато-, нефро- и гепатотоксическим влиянием, обусловленным гемолизом эритроцитов и развитием токсической коагулопатии.

Материал и методы исследования. В 2001–2010 гг в отделение токсикологии поступило 1795 больных с острыми отравлениями уксусной эссенцией из них 578 больных с тяжелой степенью отравления уксусной эссенцией (уровень гемолита крови от 8,4 до 26,8 г/л).

Нами разработан и с 2005 года внедрен алгоритм лечебно-диагностических мероприятий.

А) Лабораторно-функциональные исследования.

1. Определение содержания в крови и моче свободного гемоглобина и уровня гемоглобина в крови при поступлении и в динамике. В период ожоговой болезни — контроль уровня белка в крови, АлТ, АсТ, билирубина, мочевины, креатинина.

2. Контроль в динамике ЦВД, гематокрита, КЩС.

3. Обязательно проводится эзофагогастродуо-