

ванно, учитывая способность МТН вызывать толерантность патологически измененных (например, раковых) клеток к средствам специфической терапии (радиация и химиотерапия при онкозаболеваниях). Тем не менее, результаты наших исследований и появившиеся в последние годы данные других авторов, позволяют оптимистически рассматривать перспективы использования МТН для лечения многих заболеваний.

КОРРЕКЦИЯ ВИТАМИННОЙ КОМПОЗИЦИЕЙ "МВ" СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ МИТОХОНДРИЙ ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО АЛКОГОЛИЗМА

Блажчук И.С*, Бондаренко Л.Б., Воронина А.К., Шаяхметова А.М., Коваленко В. Н.
ГУ "Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины", г. Киев, Украина

Известно, что популярный анальгетик — парацетамол (ПА), обладает прооксидантными свойствами при нарушении дозировки или режима применения. Активация свободнорадикальных процессов может вызвать отрицательные изменения количественного и качественного состава мембранных структур клеток и, следовательно, уровня активности различных ферментных систем. На фоне употребления этанола, способного индуцировать цитохром P-450 2E1, гепатотоксичность ПА возрастает. Коррекция этих нарушений путем использования биологически активных веществ, обладающих мембраностабилизирующими свойствами, позволяет добиться частичной нормализации структурно-функциональных параметров клеточных мембран. Целью данной работы являлось исследование возможности коррекции с помощью экспериментальной витаминной композиции "МВ" изменений активности ферментов дыхательной цепи митохондрий крыс, процессов перекисного окисления липидов и липидного состава мембран митохондрий клеток печени при передозировке ПА на фоне экспериментального хронического алкоголизма (Алк).

В экспериментах использовали белых крыс-самцов, распределенных на 4 группы: 1-я группа — интактные животные (контроль), 2-я группа — животные, которым за 24 ч до забоя однократно через зонд вводили в желудок ПА в дозе 500мг/кг (0,5 LD₅₀); 3-я группа — животные, у которых моделировали Алк, вводя без ограничений на протяжении 10 месяцев вместо воды 15 %-ный водный раствор этанола и за 24 часа до забоя однократно через зонд вводили в желудок ПА в дозе 500мг/кг. Животным 4-й группы на фоне Алк одновременно с ПА внутрижелудочно вводили витаминную композицию "МВ" в дозе 50 мг/кг

массы тела. В митохондриальной и постмитохондриальной фракциях печени определяли: НАДН-цитохром с-редуктазу; свободный, общий и этерифицированный холестерин; общие фосфолипиды; гидроперекиси липидов; скорость неферментативного образования ТБК-реактантов.

Показано, что введение ПА как отдельно, так и на фоне хронического алкоголизма: приводило к снижению НАДН-цитохром с-редуктазной активности в 1,5 раза, повышению общего и свободного холестерина в 1,4 и 1,7 раз, соответственно, увеличению содержания гидроперекисей в 1,4 и 2 раза, соответственно, в митохондриях печени. Для крыс, получавших ПА, отмечено повышение содержания фосфолипидов в 1,3 раза. В постмитохондриальной фракции печени активировалось аскорбатзависимое образование ТБК-активных продуктов, взаимодействующих с тиобарбитуровой кислотой в 1,4 и 1,5 раз, соответственно. У крыс, получающих ПА и ПА на фоне Алк. Подобные изменения могут быть причиной значительных нарушений физико-химических и структурно-функциональных свойств биомембран, поскольку одним из механизмов нарушения энергообразования в митохондриях клеток печени является модификация фосфолипидного состава мембран, ведущая к повышению их вязкости и снижению активности мембраносвязанных ферментов. Изменения активности митохондриальных ферментов и содержания липидного компонента мембран могут происходить вследствие оксидативного стресса, вызванного действием Алк и ПА.

Применение поливитаминной композиции "МВ" позволило в значительной степени нормализовать указанные биохимические нарушения, что свидетельствует о наличии антиоксидантной и мембранопротекторной активности.

ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ С ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИЕЙ

Мырренко Т.В., Балан Г.М., Мырренко С.Н.
Институт экологии и токсикологии им. Л.И.Медведя, Киев, 1Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л.Шупика

Многочисленные клинические экспериментальные и гигиенические исследования свидетельствуют, что пестициды (П) относятся к химическим агентам, обладающим кардиотоксическим воздействием, и могут влиять на распространенность и структуру сердечно-сосудистой заболеваемости. Изучение многими авторами морфо-функционального субстрата интоксикации П в хроническом эксперименте выявляет

выраженные микроциркуляторные, сосудистые расстройства и структурно-метаболические повреждения миокарда и проводящей системы: васкулит, атеросклероз, дистрофию, очаговый некроз, компенсаторную гипертрофию, фиброз. К ведущим механизмам негативного влияния П на сердце и сосуды относятся: нарушение клеточных биоэнергетических процессов, электролитного гомеостаза, повреждение мембран, ингибирование ионных каналов, оксидативный стресс, инактивация NO, интенсификация перекисидации липидов, индукция каспазного каскада, апоптоз, чрезмерная продукция провоспалительных цитокинов, активация аутоиммунного воспаления, что формирует эндотелиальную и миокардиальную дисфункцию, способствует ремоделированию стенки сосудов и камер сердца.

Согласно современным представлениям имеется прямая связь между эндотелийзависимой сосудистой реактивностью и развитием и прогрессированием атеросклероза. Дисфункция эндотелия также ассоциируется с артериальной гипертензией (АГ).

Имеются клиничко-патоморфологические сообщения о ранней "геронтизации" сосудов и выявлении тенденции к увеличению случаев внезапной коронарной смерти и других форм ИБС у лиц молодого возраста, профессия которых связана с кумулятивным действием ксенобиотиков. Ускоренное старение сердечно-сосудистой системы при действии химических факторов подтверждено при нормировании большого количества химических веществ. Предприняты попытки обоснования в эксперименте маркеров старения сердца для оценки последствий химического воздействия. Пестицидам в настоящее время отводится роль факторов риска, способствующих развитию общих патологических процессов, лежащих в основе поражения сердца.

Особенности клиничко-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы изучались при анализе результатов обследования 70 сельскохозяйственных работников с профессиональной хронической интоксикацией (ПХИ). Контрольная группа включала 62 сотрудника управления, не имеющих профессионального контакта с П, сопоставимых по возрасту и полу. Кардиальная патология выявлялась у 77 % больных и превышала аналогичный показатель у работающих без контакта с П в 1,6 раза. Наиболее распространенной сопутствующей нозологией была ишемическая болезнь сердца (ИБС) — в 41,4 %, гипертоническая болезнь (ГБ) встречалась в 24,3 %, а токсическая кардиомиопатия (ТКМП) диагностировалась в 11,4 % случаев. По сравнению с лицами, не контактирующими с П, заболеваемость ИБС и артериальной гипертензией, преимущественно II стадии, у больных с ПХИ превалировала почти в 2 раза. В 59 % случаев ПХИ со-

путствующая АГ сочеталась с ИБС. Среди обследованных с ИБС на фоне ПХИ преобладали такие клинические формы, как стенокардия напряжения II ФК в 37,9 % случаев и атеросклеротический кардиосклероз в 48,3 %. У 20,7 % больных развивались сложные нарушения сердечного ритма: пароксизмальная и постоянная формы фибрилляции предсердий (ФП), пароксизмальные суправентрикулярные тахикардии соответственно чаще в 1,6; 1,5; 2 раза по сравнению с обследуемыми без контакта с П. Изучение биоэлектрической активности миокарда методом ЭКГ-исследования в 12-ти общепринятых отведениях также выявило большую распространенность аритмий с нарушением функций возбудимости и проводимости у больных с ИБС в группе ПХИ сравнительно с контрольной: экстрасистолии — в 24,1 %, блокад ножек и ветвей пучка Гиса — в 13,8 %, атрио-вентрикулярной (А-V) блокады II степени I, II типов — в 10,3 % случаях, что превышало аналогичные расстройства проводящей системы сердца соответственно в 1,3, 1,5 и 2 раза. Диагноз ТКМП устанавливался у больных с ПХИ с клиническими и объективными признаками заболевания при анамнестическом отсутствии кардиальной патологии до профессионального контакта с П и сопутствующих эндокринных расстройств. ТКМП характеризовалась определенными морфо-функциональными изменениями и электрофизиологическими нарушениями в сократительном миокарде и проводящей системе сердца. Систематизация клинических симптомов, выраженности и направленности ЭКГ и ЭХОКГ-изменений позволила выделить две стадии течения ТКМП: I — нейрофункциональную — в 25 % и II — обменно-структурную — в 75 % случаев.

У лиц с ТКМП обращала на себя внимание значительная частота болевого синдрома в виде беспричинной кардиалгии — в 100 %, сердцебиения — в 50 %, перебоев — в 37,5 %, одышки при физической нагрузке и отека голеней — в 75 % случаев. Основными ЭКГ-признаками у больных с ТКМП были нарушения процессов реполяризации — в 75 %, синусовая тахикардия — 37,5 % и экстрасистолическая аритмия — в 50 % случаев. Среди сопутствующих аритмий у больных с ТКМП отмечалась высокая распространенность нарушений функций автоматизма и возбудимости: экстрасистолической, преимущественно суправентрикулярной аритмии — в 2 и синусовой тахикардии — в 3,7 раза чаще, а также развитие тахисистолической формы аритмии в виде постоянной ФП.

При ЭХОКГ-исследовании в М-режиме у лиц с ТКМП I ст. отмечалась тенденция к достоверному увеличению ударного объема (УО), фракции выброса (ФВ), скорости циркулярного укорочения волокон миокарда ($V_{\text{сфкол}}/c^{-1}$) при уме-

ренном достоверном уменьшении конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ и увеличении конечно-диастолического (КДО), что свидетельствовало об адаптивной мобилизации резервов сократимости и компенсаторной гиперфункции миокарда.

У обследованных с II ст. ТКМП наблюдалось чрезмерное достоверное увеличение конечных систолических и диастолических размеров и объемов (КСР, КДР, КСО, КДО), достоверное снижение ФВ, степени сокращения передне-заднего размера ЛШ (% ΔS), скорости циркулярного укорочения волокон миокарда ($V_{\text{сфкол}}/c^{-1}$), утолщение межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ (Тм/п, Тз/ст.), что констатировало о истощении физиологических компенсаторных возможностей сердца, перехода к стадии гипофункции и развитии на фоне дистрофии и фиброза миокарда метаболической сердечной недостаточности с систолической дисфункцией левого желудочка.

Таким образом, изучение нарушений ССС у больных с ПХИ свидетельствует о кардиотоксическом воздействии П на сердце и сосуды. Результатом этого негативного влияния является как повышение распространенности и тяжести течения сопутствующей кардиальной патологии преимущественно ИБС и ГБ, так и формирование специфического синдрома ТКМП с сердечной недостаточностью метаболического генеза — систолической дисфункцией миокарда и (или) аритмиями.

Для оптимизации профилактики и лечения отдаленных последствий токсического воздействия ксенобиотиков на сердце и сосуды, снижение кардиоваскулярных осложнений и смертности лицам, длительно контактирующим с пестицидами, показано динамическое наблюдение с индивидуальной оценкой уровня общего кардиоваскулярного риска по шкале SCORE (система оценки коронарного риска), модификация стиля жизни и раннее назначение медикаментозных препаратов, прежде всего с плейотропными липидкорректирующими, антиагрегантными, кардиоцитопротекторными, антигипертензивными и антиаритмическими мембраностабилизирующими свойствами.

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ТОКСИЧЕСКИХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ

Гоженко А.И.

*ГП УкрНИИ медицины транспорта
МОЗ Украины, г. Одесса*

В 2004 году в клинической практике была принята концепция острого повреждения почек (ОПП) и предложены критерии диагностики этой патологии. В связи с этим, ОПП представляет особый интерес для токсикологов, изучающих нефротоксичность различных веществ. Нами изучены развитие и проявления ОПП у жи-

вотных после введения $HgCl_2$, $CdCl_2$, фенилгидразина, гентамицина, ифосфамида, рифампицина, цисплатина.

Установлено, что наиболее значимым критерием возникновения ОПП является повышение уровня креатинина в плазме крови, которое, однако, выявляется лишь после снижения клубочковой фильтрации в среднем на 50% от исходного уровня. Установлено, что протеинурия, увеличение экскреции натрия является обязательными проявлениями ОПП, между тем, их величины мало коррелируют со степенью уменьшения фильтрации и повреждения нефронов, а следовательно, не могут быть использованы для оценки степени нефротоксичности. Показано, что при ОПП в результате первичного преимущественного нарушения канальцевого транспорта веществ в проксимальном отделе нефрона происходит адаптивное "выключение" поврежденных нефронов по механизму канальцево-клубочкового баланса. Наступающее при этом уменьшение объема фильтрации и функционирование преимущественно интактных нефронов приводит к снижению общих почечных потерь белка, натрия, глюкозы, аминокислот, фосфатов. Обоснована диагностическая методика изучения функции почек в условиях индуцированного диуреза введением 3% раствора хлорида натрия, при которой возрастает фильтрация за счет прерывания канальцево-клубочковой связи с восстановлением ее в поврежденных нефронах. Это позволяет определить механизм уменьшения фильтрации, определить массу поврежденных нефронов и по величинам общей и удельной протеинурии, фосфат-, глюкоз- и аминокислотурии, оценить степень повреждения почечных канальцев, а следовательно, и нефротоксичности изучаемых веществ.

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ БЛОКАТОРОВ АКВАПОРИНОВ НА ОСМОТИЧЕСКУЮ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ

Колиев В.И.

*ГП УкрНИИ медицины транспорта, г. Одесса,
Украина*

Актуальность. В последнее время в связи с открытием аквапоринов появились новые представления о механизмах изменения транспорта воды через клеточные мембраны. Было установлено, что молекула ртути стереоспецифически блокирует все аквапорины за исключением аквапорина 4, что по-новому позволило понять физиологические эффекты при ртутной интоксикации. Однако, не все мембранные эффекты ртути можно объяснить блокированием аквапоринов.

Поэтому целью настоящего исследования было изучение влияния различных концентраций дихлорида ртути на осмотическую резистент-