

Вивчення змін вмісту вільних амінокислот нирок щурів при введенні різних доз піразинаміду дозволило провести комплексну оцінку впливу даної сполуки на метаболізм азоту, азотистих сполук, амінокислот, протеїнів, нуклеотидів та енергетичний обмін у даних органах. У нирках відбувалось дозозалежне зростання співвідношення незамінних амінокислот до замінних, вмісту лізину, гістидину, орнітину, лейцину, тирозину, фенілаланіну на фоні дозозалежного зниження вмісту глутаміну, що свідчить про специфічний вплив піразинаміду у нирках в першу чергу на процеси перетворення азотвмісних сполук.

Враховуючи високу чутливість досліджених показників перспективною є розробка на базі отриманих результатів системи ранніх маркерів оцінки негативних ефектів лікарських засобів на окремі органи та організм в цілому.

ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТІ КОМБІНАЦІЙ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ЗАСОБІВ, ЩО МІСТЯТЬ ЕТАМБУТОЛ АБО СТРЕПТОМІЦИН

Анісімова С.І.* , Шаяхметова Г.М., Вороніна А.К., Волошина О.С., Коваленко В.М.

Державна установа "Інститут фармакології та токсикології Академії медичних наук України", відділ загальної токсикології, м. Київ, Україна

Сучасна терапія туберкульозу передбачає комплексне використання ряду протимікробних лікарських засобів. Принцип комбінованої хіміотерапії дозволяє підвищити ефективність лікування в цілому. Проте необхідно враховувати той факт, що дія протитуберкульозних лікарських засобів (ПТЛЗ) супроводжується рядом побічних ефектів, вираженість яких може зростати за їх комбінованого застосування. Тому метою даної роботи було провести порівняльне дослідження впливу двох комбінацій ПТЛЗ першого ряду фармакотерапії на показники I і II фази біотрансформації, а також на про- і антиоксидантний статус печінки білих щурів-самців.

Щури були розподілені на 5 груп. Тваринам 1-ої та 2-ої груп вводили комбінації ПТЛЗ, що містили у терапевтичних дозах (з урахуванням коефіцієнта видової чутливості) ізоніазид, рифампіцин, піразинамід та етамбутол (комбінація ЕТ) або стрептоміцин (комбінація СТР); 3-я і 4-та групи отримували відповідно етамбутол та стрептоміцин. Усі препарати вводили щурам внутрішньошлунково у вигляді завису в 1%-вому крохмальному гелі. Тваринам 5-ої групи (контроль) вводили відповідний об'єм крохмального гелю. Період введення ПТЛЗ складав 60 днів.

Нами було показано, що за умов уведення обох комбінацій у мікросомах печінки щурів

майже в 4 рази зростала активність п-нітрофенолгідроксилази (маркер ізоформи цитохрому Р-450 2Е1). Крім того, введення комбінації ЕТ та комбінації СТР призводило до збільшення загального вмісту цитохрому Р-450 у мікросомах печінки на 20 та 54% відповідно. Це супроводжувалось зростанням активності НАДФН-залежного ПОЛ в середньому на 40%. В той же час, заереєстровано модуляцію тіолового статусу печінки, а саме — введення щурам комбінації ЕТ викликало зростання глутатіонтрансферазної активності на 34% порівняно з контролем. Одночасно збільшувались вміст відновленого глутатіону та глутатіонредуктазна активність в печінці на 39 та 40% відповідно. В групі тварин, яким вводили комбінацію СТР, глутатіонредуктазна активність залишалась на рівні контролю, а глутатіонтрансферазна активність та вміст відновленого глутатіону підвищувались на 17 та 14% відповідно. При введенні комбінації ЕТ та комбінації СТР показано значне зростання вмісту загального білірубіну в сироватці крові (у 3,6 рази), що може свідчити про холестатичне ураження печінки.

Підсумовуючи отримані дані, слід зазначити, що нами не було виявлено значних відмінностей між впливом досліджених комбінацій ПТЛЗ на показники I фази біотрансформації та стан процесів ПОЛ. Але негативна дія комбінації СТР стосовно тіолового статусу печінки щурів була значно слабкішою, ніж за введення комбінації ЕТ. Було проведено порівняльне дослідження ефектів окремого введення етамбутолу та стрептоміцину щодо вищезгаданих показників. Не виявлено впливу стрептоміцину на рівень білірубіну сироватки крові та стан процесів ПОЛ. В той же час не змінювалась і активність п-нітрофенолгідроксилази, хоча загальний вміст цитохрому Р-450 зростає на 31%. Можливо, це пояснюється дією стрептоміцину на інші ізоформи даного протеїну. Збільшення активності п-нітрофенолгідроксилази в 4,5 рази та підвищення загального вмісту цитохрому Р-450 на 20% при одночасній активації процесів ПОЛ за введення етамбутолу може свідчити про його залучення до ініційованої цитохромом Р-450 2Е1 гепатотоксичності. Отримані дані свідчать, що за комбінованого застосування ПТЛЗ заміна етамбутолу на стрептоміцин певною мірою може знизити ступінь вираженості гепатотоксичних ефектів фармакотерапії туберкульозу.

МЕХАНИЗМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ДИСГОМЕОСТАЗА ПРИ ТОКСИКОГИПОКСИЧЕСКИХ КОМАХ

Лысенко В.И.

Харьковская медакадемия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Экзотоксический шок и токсическая кома более чем в 65% случаев являются причиной смер-

ти в токсикогенную стадию отравления. В основе токсического дисгомеостаза лежат нарушения функций разных биохимических структур, которые приводят к первичным нарушениям многих метаболических путей в цитоплазме и митохондриях, инициируют комплекс патологических изменений клеточных структур практически одновременно с поступлением в организм яда. Лидирующим патогенетическим механизмом большинства отравлений в этих состояниях является гипоксия с нарушением тканевого дыхания, окислительного фосфорилирования, активацией свободнорадикальных реакций и перекисного окисления, инициирующих дискоординацию и дезинтеграцию энергетического и пластического обмена. Метаболическая адаптация как и быстрое выведение яда с организма являются главными механизмами детоксикации. Исследование метаболического компонента кислородного режима, перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и активности митохондриальных дегидрогеназ лимфоцитов (СДГ) у больных с токсической комой 1-2 ст. по шкале Глазго-Питсбург с экспозицией ядов более 8 часов выявило достоверно значимые их нарушения у всех 72 больных. Так, утилизация кислорода колебалась в пределах от 14 до 22%, индекс его потребления снизился на 56%, а интенсивность основного обмена до 45 — 56% от должного. Восстановление гемодинамики в процессе ИТ длительное время не сопровождается нормализацией этих показателей, что указывает на развитие утилизационного гипозергоза. В тоже время в условиях гипоксии отмечается компенсаторная активация СДГ пути окисления янтарной кислоты в первые 8, а иногда и 12 часов, что позволяет некоторое время сохранить энергосинтезирующую функцию митохондрий даже при нарушении NADH-зависимого дыхания клеток. Однако продолжение цитотоксического действия яда и гипоксии в последующие 12 часов приводит к достоверному истощению этого компенсаторного метаболического пути, повышению активности свободно-радикальных процессов, накоплению АФК, катализирующих ПОЛ и нарушению дыхательной цепи на субстратном участке (митохондриального ферментного комплекса.), а затем подавление активности NADH-оксидазного пути окисления с распространением на митохондриальные цитохром в-с-оксидазы.

Такой энергетический дисбаланс в митохондриях приводит к снижению синтеза АТФ, усилению генерации АМК, развитию окислительного стресса, цитотоксическому повреждению мембран, ДНК и, как следствие, гибель клеток.

Анализ динамики нарушений кислородного режима, активности ключевых митохондриальных ферментов и процессов ПОЛ/АОЗ выявил временную последовательность их разворачивания при токсикогипоксических состояниях, что позволяет выделить клинические категории на-

рушений энергетического статуса и проводить целенаправленную нейрометаболическую коррекцию. Восстановление метаболического гомеостаза у таких больных возможно при включении сложной цепи адаптационно-компенсаторных метаболических механизмов с переходом организма на новый, более высокий уровень интенсивности обмена с ростом динамической неуравновешенности биосистемы, от стресс-реакции к адаптации. Одним из существенных и быстродействующих механизмов этого процесса есть модуляция стадий энергопродукции, в основном локализованных в функциональных структурах митохондрий, метаболическое состояние которых обеспечивается субстратами. Интенсификация окислительных процессов обеспечивает перестройку анаэробного и аэробного энергетического обмена с включением трансаминазного цикла окисления субстратов в клетках.

Раскрытие механизмов адаптации и повреждения целостности организма, возможности создания и длительности адаптационного терапевтического окна дает возможность обосновано применять минимально необходимые препараты с учетом их метаболического и рецепторного воздействия, уровня регуляции и их эффективности при токсикогипоксических комах.

ЛЕЧЕНИЕ ТОКСИКО-ГИПОКСИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ И КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКИМ КЕТОАЦИДОЗОМ

Брык Р.П., Карпенко Е.А., Карамушко И.В.
Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Состояние гепато-интестинальной системы у больных с сахарным диабетом в стадии декомпенсации остается недостаточно изученным. Поражение печени и кишечника при диабетическом кетоацидозе (ДКА) проявляется гепатомегалией, обменными нарушениями, парезом кишечника, синдромом эндогенной интоксикации. Ведущим звеном патогенеза гепато-интестинальной дисфункции является токсико-гипоксическое повреждение клеток в условиях декомпенсации обмена веществ.

Целью нашей работы было установить эффективность применения гепатопротекторов (глутаргин) и энтеральной оксигенации в комплексе интенсивной терапии (ИТ) ДКА на основании изучения обменных процессов, кислородного обмена, показателей интоксикации, измерения внутрибрюшного давления и реогепатографии.

Обследовано 68 пациентов в состоянии ДКА с клиническими проявлениями гепато-интестинальной дисфункции-недостаточности. Больные были разделены на 2 группы: 1-я группа (36 человек, средний возраст $31 \pm 1,8$ лет) получала тради-