

ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА БРЫЖЕЙКИ НА ИНТОКСИКАЦИЮ ИЗОНИАЗИДОМ

Е. Н. Музалевская¹, В. А. Николаевский¹, Ю. Н. Чернов²

Впервые при помощи оригинального метода, позволяющего проводить биомикроскопию сосудов брыжейки тонкой кишки крыс, выявлены особенности нарушений микроциркуляторных процессов, вызываемых высокими дозами изониазида. Установлено, что изониазид в дозе 542 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки в течение 6 сут вызывает у крыс выраженные нарушения микроциркуляторных процессов, сопровождающиеся внутрисосудистой агрегацией эритроцитов, стазированием, деструктивными изменениями стенок сосудов, диапедезом и наличием кровоизлияний площадью $(1,9 - 9,9) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2$.

Ключевые слова: интоксикация; изониазид; микроциркуляторное русло; крысы.

ВВЕДЕНИЕ

Развивающиеся вследствие микроциркуляторных расстройств ишемия и гипоксия играют важную роль в генезе токсических поражений печени и, в значительной мере, обуславливают степень тяжести патологического процесса и исход интоксикации [4]. Расширение знаний о влиянии ксенобиотиков на микроциркуляторные процессы при повреждении печени представляет особый интерес. Прижизненное исследование микроциркуляторных процессов в сосудах самой печени является затруднительным, однако, учитывая тот факт, что микроциркуляторное звено реагирует как целостная система, то по изучению отдельных областей в определенной мере можно судить о состоянии микроциркуляторных процессов в организме в целом [3]. В связи с этим более простым и технически удобным является использование в качестве объекта исследования брыжейки тонкой кишки крыс.

В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования являлось изучение особенностей нарушений микроциркуляторных процессов, вызываемых высокими дозами изониазида, при помощи метода биомикроскопии сосудов брыжейки тонкой кишки крыс.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

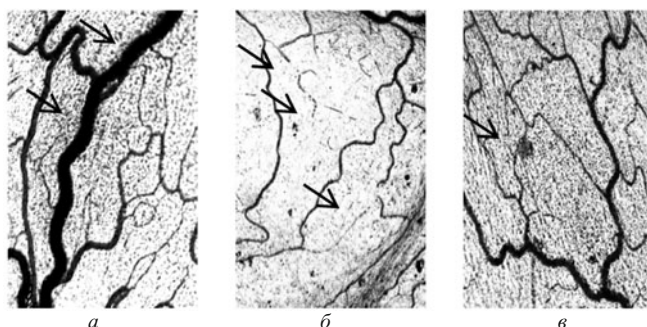
Эксперименты выполнены на 36 белых аутбредных крысах-самцах массой $(210 \pm 8,1)$ г, полученных из питомника Воронежского государственного медицинского университета им. Н. Н. Бурденко. Оценка состояния микроциркуляторного русла брыжейки тонкой кишки проводили методом биомикроскопии в проходящем свете [2]. Исследование выполнено в соответствии с принципами биоэтики, рекомендованными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986) на наркотизированных животных (протокол локального этического комитета при ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко № 4 от 29.10.15). Анестезию животных осуществляли внутривенным введением раствора хлоралозы (40 мг/кг) и уретана (6 мг/кг) [4].

Для создания модели интоксикации крысам (основная группа, $n = 30$) внутривенно вводили субстанцию изониазида (производства Alfa Aesar, United Kingdom) в виде 1 % крахмальной слизи в дозе 542 мг/кг 1 раз в сутки в течение 6 сут в утренние часы до основного кормления [1]. Интактным животным (интактная группа, $n = 6$) внутривенно вводили раствор натрия хлорида 0,9 % в дозе 0,5 мл/кг 1 раз в сутки в течение 6 сут.

При помощи методов математической статистики определяли средние значения диаметра (мкм) всех сосудов исследуемого сегмента. Достоверность различий между соответствующими показателями в интактной и основной группах оценивали с использованием *t*-критерия Стьюдента ($p < 0,05$; $p < 0,01$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе через 1 ч после однократного введения изониазида отмечено по сравнению с интактными животными повышение извитости контуров резистивных сосудов, увеличение тока лимфы и скорости её движения. В отличие от интактной группы животных, у крыс, получавших изониазид, вдоль венул и в непосредственной близости от них наблюдали интенсивный диапедез форменных элементов крови (см. рисунок, *a*), в метартериолах визуально определялись локальные зоны агрегации форменных элементов крови и стаз; в прекапиллярах и капиллярах – сладж-синдром. Морфометрия выявила увеличение относительно показателя интактной группы



Микроциркуляторное русло брыжейки тонкой кишки крыс на фоне интоксикации изониазидом. Биомикроскопия, ув. $\times 40$: *a*) диапедез форменных элементов крови; *b*) локальные зоны стаза; *c*) кровоизлияния. Изменения показаны стрелками.

¹ Воронежский государственный университет, Россия, 394006, Воронеж, Университетская пл., 1.

² Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10.

Изменение диаметра сосудов микроциркуляторного русла брыжейки крыс на фоне интоксикации изониазидом ($M \pm m$)

Диаметр, мкм	Интакт	Период наблюдения после интоксикации				
		1 ч	24 ч	7 сут	10 сут	14 сут
Артериолы	41,7 ± 1,5	40,1 ± 1,2	37,8 ± 1,4	59,2 ± 1,5*	54,5 ± 2,7*	38,0 ± 2,2
Капилляры	7,1 ± 1,0	6,4 ± 1,2	8,2 ± 0,3	6,5 ± 0,9	6,8 ± 0,6	6,2 ± 1,25
Посткапилляры	19,5 ± 0,7	25,4 ± 1,9*	20,7 ± 1,9	27,5 ± 1,4*	20,8 ± 0,6	20,4 ± 1,1
Венулы	44,0 ± 1,8	50,1 ± 1,2*	46,5 ± 2,4	55,0 ± 5,9**	45,2 ± 1,4	45,0 ± 1,1

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – достоверность различий при сравнении с интактной группой.

диаметра посткапилляров и венул соответственно на 30,2 и 13,9 % ($p < 0,05$) (таблица). Через 24 ч в 40 % наблюдений капилляры были выключены из кровотока за счет стаза, в перфузируемых – замедление тока крови, увеличение количества артерио-венозных анастомозов, что свидетельствовало о функциональном перераспределении капиллярного кровотока.

На 7 и 10 сут наблюдения в прекапиллярах животных основной группы обнаружено визуальное снижение скорости движения крови, локальные зоны агрегации эритроцитов и стаза (см. рисунок, б). В посткапиллярах и венулах – локальные зоны адгезии на стенках сосудов эритроцитов и замедление тока крови, интенсивный диапедез форменных элементов крови, обширные сливные геморагии. Морфометрия выявила увеличение относительно интактной группы диаметра артериол на 42 % ($p < 0,05$) и увеличение диаметра посткапилляров и венул соответственно на 41,0 % ($p < 0,05$) и 25,0 % ($p < 0,01$).

К 14 сут отмечалось увеличение тока лимфы, периваскулярный отек. Вдоль артериол и венул – интенсивный диапедез форменных элементов крови, у стенок прекапилляров и капилляров – кровоизлияния площадью $(1,9 - 9,9) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2$ (см. рисунок, в). Контуры микрососудов всех звеньев микроциркуляторного русла характеризовались повышенной извитостью. В 20 % наблюдений в метартериолах и венулах определялись адгезия и эритроцитарные агрегаты, отдельные зоны сосудов были выключены из кровотока, в капиллярах – сладж-синдром.

Таким образом, впервые установлено, что введение изониазида в дозе 542 мг/кг в течение 6 сут сопровождается внутрисосудистыми и сосудистыми нарушениями в брыжейке тонкой кишки, морфологическим проявлением которых являются внутрисосудистая агрегация эритроцитов, стазирование и деструктивные изменения стенок

магистральных микрососудов (диапедез, кровоизлияния). Полученные в результате исследования данные о состоянии микроциркуляторного русла брыжейки, ведущие к нарушению тканевого обмена и усугублению тяжести интоксикации, имеют определенное значение для объяснения механизмов патогенеза повреждений, индуцируемых изониазидом, в том числе поражений печени, что необходимо учитывать при проведении мероприятий по профилактике и лечению его осложнений.

ВЫВОД

Изониазид в дозе 542 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки в течение 6 сут вызывает выраженные нарушения микроциркуляторных процессов в брыжейке тонкой кишки белых крыс, сопровождающиеся наличием внутрисосудистой агрегации эритроцитов, стазированием, деструктивными изменениями стенок сосудов, диапедезом и наличием кровоизлияний площадью $(1,9 - 9,9) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2$.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Н. Миронов, Н. Д. Бунятян и др., *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, А. Н. Миронов, Н. Д. Бунятян и др. (ред.), Часть первая, Гриф и К, Москва (2012).
2. Е. Н. Музалевская, В. А. Николаевский, А. В. Бузлама, В. А. Музалевская, Патент РФ № 2555136, *Бюл. изобрет.*, № 19 (2015).
3. В. Н. Перфилова, И. Н. Тюренков, С. А. Лебедева и др., *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*, № 2, 78 – 81 (2006).
4. А. М. Чернух, П. Н. Александров, О. В. Алексеев, *Микроциркуляция*, Медицина, Москва (1975).

Поступила 02.11.15

PECULIARITIES OF THE MESENTERY MICROCIRCULATORY BED RESPONSE TO ISONIAZID INTOXICATION

E. N. Muzalevskaya¹, V. A. Nikolaevskii¹, and Yu. N. Chernov²

¹ Department of Pharmacology, Voronezh State University, Universitetskaya ploshch. 1, Voronezh, 394006 Russia;

² Department of Clinical Pharmacology, N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, ul. Studencheskaya 10, Voronezh, 394036 Russia

An original technique has been developed for the biomicroscopy of small-intestine mesentery blood vessels in rats. Using this method, specific features of microcirculatory process disturbances caused by isoniazid in high doses have been elucidated for the first time. It is established that intragastric introduction of isoniazid (single daily dose of 542 mg/kg for 6 days) leads to pronounced disturbances of the microcirculatory process, accompanied by intravascular aggregation of erythrocytes, stasis, destructive changes in vessel walls, diapedesis, and hemorrhage over an area of $(1.9 - 9.9) \times 10^{-3} \text{ mm}^2$.

Keywords: intoxication, isoniazid, microcirculation, rats.