

Способ оценки нарушений микроциркуляторного русла брыжейки крыс, вызываемых изониазидом

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

¹ – ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный университет», Воронеж

² – ГБОУ ВПО «Воронежский медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», Воронеж

Контактная информация: Музалевская Екатерина Николаевна, muzalevskaya@pharm.vsu.ru

При помощи биомикроскопии с использованием оригинального способа мониторинга микрососудов брыжейки тонкой кишки крыс в брюшной полости впервые выявлены особенности нарушений микроциркуляторных процессов, вызываемых высокими дозами изониазида, и доказана возможность коррекции выявленных нарушений липофильными соединениями растительного происхождения.

Ключевые слова: интоксикация, изониазид, микроциркуляторное русло, масло семян амаранта.

Введение

Нарушения процессов микроциркуляции являются одним из важных патогенетических факторов в развитии гемодинамических сдвигов при многих заболеваниях [5, 11]. Микроциркуляторное звено гемодинамики активно реагирует на воздействие нейромедиаторов, гормонов, кишечинальных пептидов, ксенобиотиков уже на ранних стадиях развития различных патологических состояний. В токсическом действии ксенобиотиков, в т.ч. лекарственных средств, ключевую роль в развитии и предотвращении патологических сдвигов гомеостаза играет печень. Повреждение печени сопровождается нарушениями биосинтетических процессов, активности свертывающей системы и реологических свойств крови, изменениями системной гемодинамики [2]. Немногочисленные экспериментальные исследования, посвященные изучению микроциркуляторных процессов в печени при интоксикации ксенобиотиками, основываются на

изучении изменений микроструктуры тканей и сосудов на гистологических срезах. Результаты данных работ свидетельствуют, что ишемия и гипоксия, развивающиеся вследствие микроциркуляторных расстройств, играют важную роль в генезе токсических повреждений печени и в значительной мере обуславливают степень тяжести патологического процесса и исход интоксикации [8].

Расширение знаний о влиянии ксенобиотиков на микроциркуляторные процессы при повреждении печени представляет особый интерес. Учитывая имеющиеся данные о высокой частоте развития лекарственно-индуцированных поражений печени при химиотерапии у больных туберкулезом, и, в первую очередь, изониазидом, актуальным является изучение влияния высоких доз изониазида на микроциркуляторные процессы, тем более что известная информация о таких изменениях крайне ограничена.

Следует подчеркнуть, что наиболее объективную оценку структурных пара-

метров сосудистого русла можно получить только при проведении прижизненных исследований процессов микроциркуляции в условиях естественного заполнения микрососудов кровью при сохранении сосудистого тонуса [11]. Однако прижизненное исследование микроциркуляторных процессов в сосудах самой печени является технически затруднительным. В связи с этим, целесообразным, более простым и технически удобным является использование в качестве объекта исследования брыжейки тонкой кишки крыс, сосуды которой могут отражать изменения процессов микроциркуляции в печени, т.к. верхняя и нижняя вены брыжейки являются притоками воротной вены, несущей венозную кровь к печени.

Таким образом, **целью** настоящего исследования являлось изучение особенностей нарушений микроциркуляторных процессов, вызываемых высокими дозами изониазида, при помощи метода биомикроскопии сосудов тонкой кишки крыс и оценка возможности применения липофильных соединений растительного происхождения для коррекции микроциркуляторных нарушений, индуцированных изониазидом.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 96 половозрелых конвенциональных нелинейных белых крысах-самцах в возрасте 3 мес. массой $210 \pm 8,1$ г, полученных из питомника Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. Животные содержались в виварии фармацевтического факультета Воронежского государственного университета в условиях, соответствующих действующим Санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию экс-

периментально-биологических клиник (вивариев), в пластиковых клетках при естественном световом режиме. Питание животных осуществлялось стандартным сертифицированным комбикормом (АООТ «Воронежский экспериментальный комбикормовый завод») в соответствии с действующими нормами при свободном доступе к воде и пище. В качестве подстилочного материала использовали древесные опилки. В момент проведения исследований животные были клинически здоровы, без изменений в поведении, аппетита, режимов сна и бодрствования.

В исследуемых группах животные были подобраны по принципу парных аналогов по полу, возрасту и массе тела, расчет доз проводили индивидуально для каждого животного.

Оценку состояния микроциркуляторного русла брыжейки тонкой кишки проводили методом биомикроскопии в проходящем свете на установке, смонтированной на основе микроскопа «БИОМЕД-1» (Россия) с использованием предложенного нами способа мониторинга микрососудов в брюшной полости (рис. 1) [7].

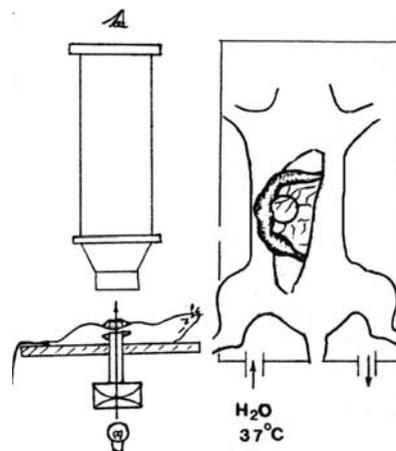


Рис. 1. Способ мониторинга микрососудов брыжейки лабораторных животных.

С помощью цифровой видеокамеры для микроскопа «Levenhuk», монтируемой на окуляр, производилась запись результатов исследований с последующей обработкой полученных данных с использованием компьютерной программы «TourView». 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. Анестезия осуществлялась внутривентральным введением свежеприготовленного раствора хлоролозы (40 мг/кг) и уретана (6 мг/кг) [11].

За 12 ч до проведения экспериментов животных лишали доступа к пище без ограничения потребления воды.

Для создания модели острой интоксикации крысам внутривентрально с помощью металлического атравматичного зонда вводили изониазид (субстанция производства «Alfa Aesar», United Kingdom) в виде 1% крахмальной слизи в дозе 542 мг/кг массы тела (LD_{15}) один раз в сутки в течение 6-ти суток в утренние часы до основного кормления [4]. Данная схема ведения и дозы изониазида сопровождалась развитием токсического повреждения печени, верифицированного с помощью морфологических (дискомплекторные и дистрофические изменения паренхимы органа, центрлобулярные очаги некробиоза, лимфомакрофагальная инфильтрация) и биохимических (повышение активности ферментов АлАТ и АсАТ, общего билирубина) критериев.

С целью профилактики токсического повреждения печени использовали эталонный гепатопротектор, содержащий

эссенциальные фосфолипиды соевых бобов (ЭФЛ), – препарат «Эссенциале Н» (Санофи-Авентис С.А., Испания), и липофильные соединения растительного происхождения (фосфолипиды, токоферолы, сквален, каротиноиды), входящие в состав прессового масла семян амаранта (АМ), полученного по оригинальной технологии, разработанной сотрудниками Воронежского государственного университета, методом холодного проходного прессования [9].

Животные были разделены на 4 группы. Первая группа (6 особей) – интактные животные, которым внутривентрально вводили раствор натрия хлорида 0,9% из расчета 0,5 мл/кг один раз в сутки в течение 6 суток. У животных 2-й группы (30 особей) вызывали токсическое повреждение печени изониазидом. Крысам 3-й группы (30 особей) в течение 6-ти суток внутривентрально за 1 ч до введения изониазида вводили эссенциальные фосфолипиды соевых бобов («Эссенциале Н») в виде официального раствора в дозе 80 мг/кг [6]. Животным 4-й группы (30 особей) в течение 6-ти суток внутривентрально за 1 ч до введения изониазида вводили масло семян амаранта в дозе 50 мг/кг в пересчете на фосфолипиды.

Изменения микроциркуляторных процессов в брыжейке регистрировали в динамике развития интоксикации – через 1 и 24 ч после однократного введения изониазида и на 7-е, 10-е и 14-е сутки после предварительного шестикратного введения изониазида.

После проведения срединной лапаротомии [7] наркотизированных животных в интактной, контрольной и опытных группах визуально определяли наличие кровоизлияний в «кошках» брыжейки

(участок между двумя крупными кровеносными сосудами) [11] и проводили измерения их площади с использованием палеток с масштабной-координатной сеткой [3].

При биомикроскопии регистрировали нарушения в микрососудах [5, 11]:

1) внутрисосудистые – реологические расстройства;

2) сосудистые – изменения проницаемости стенок микрососудов, диapedез форменных элементов крови, микрокровоизлияния;

3) внесосудистые – изменения тока лимфы.

Для количественной характеристики состояния микроциркуляторного русла производили оценку кровотока по бальной шкале [10]: 1 балл – более чем 50% сосудов выключено из кровотока за счет стаза/тромбоза; 2 балла – более чем в 80% сосудов кровотоки замедлены вплоть до остановки, эритроциты располагаются в виде «монетного столбика»; 3 балла – более чем в 50% сосудов замедленный кровотоки, можно проследить движение отдельных форменных элементов крови; 4 балла – более чем в 80% микрососудов кровотоки нормальный, т.е. при движении эритроциты образуют однородную массу.

При помощи методов математической статистики с использованием пакета лицензионных прикладных программ «Statistica 5.0» определяли средние значения диаметра (мкм) всех сосудов исследуемого сегмента брыжейки по следующим функциональным группам: 1) артериолы; 2) метартериолы; 3) прекапилляры; 4) капилляры; 5) посткапиллярные венулы; 6) венулы. Среднее значение диаметра сосудов каждого функционального подразделения опре-

деляли при выборке, насчитывающей от 20 до 40 сосудов в каждой [5, 11].

Определяли среднее количество капилляров на площади исследуемого сегмента в 1 мм², средний диаметр и длину капилляров (мкм); рассчитывали площадь поверхности капилляров как поверхность цилиндра с заданным сечением по формуле (1) и занимаемую капиллярами площадь на исследуемом сегменте по формуле (2) [5]:

$$S_k = \pi \times D \times L \quad (1),$$

где S_k – площадь поверхности капилляров, мм²; D – средний диаметр капилляров, мкм; L – средняя длина капилляров, мкм;

$$S_c = S_k \times N_k \quad (2),$$

где S_c – площадь, занимаемая капиллярами на исследуемом сегменте, мм²; N_k – среднее количество капилляров на исследуемом сегменте, шт.

Достоверность различий между соответствующими показателями в интактной, контрольной и опытной группах оценивали с использованием t-критерия Стьюдента ($p < 0,05$; $p < 0,01$).

Результаты и их обсуждение

Установлено, что внутрижелудочное введение изониазида в дозе 542 мг/кг приводит к развитию внутрисосудистых нарушений и патологических реакций на уровне сосудистой стенки в брыжейке тонкой кишки крыс. Так, в контрольной группе животных через 1 ч после однократного введения изониазида при визуальном осмотре «окошек» брыжейки тонкой кишки в области собирающих вен и питающих артерий выявлено наличие кровоизлияний диаметром 4-5 мм. Среди комплекса изменений, выявленных биомикроскопически, было отмечено повышение по сравнению со здо-

ровыми животными извитости контуров резистивных сосудов, увеличение тока лимфы и скорости её движения, интенсивный диапедез форменных элементов крови вдоль венул и в непосредственной близости от них (рис. 2а). В метартериолах визуально определялось резкое снижение скорости движения крови, локальные зоны агрегации форменных элементов крови и признаки стаза; в прекапиллярах и капиллярах – сладж-синдром. При оценке по бальной шкале со-

стояние микроциркуляторных процессов составляло $18,2 \pm 0,5$ баллов (показатель в интактной группе – $20,0 \pm 0,0$). Морфометрия выявила увеличение диаметра посткапилляров и венул на 30,2% и 13,9% ($p < 0,05$) соответственно, относительно показателей животных интактной группы (см. табл. 1).

Через 24 ч при визуальном осмотре брыжейки кровоизлияний не обнаружено. При биомикроскопии в 40% наблюдений капилляры были выключены из

Таблица 1

Изменение диаметра сосудов микроциркуляторного русла брыжейки крыс на фоне интоксикации изониазидом и фармакологической коррекции

Группа	Артериолы, мкм	Капилляры, мкм	Посткапиллярные венулы, мкм	Венулы, мкм
Интактная	$41,7 \pm 1,5$	$7,1 \pm 1,0$	$19,5 \pm 0,7$	$44,0 \pm 1,8$
через 1 ч после интоксикации				
Контрольная	$40,1 \pm 1,2$	$6,4 \pm 1,2$	$25,4 \pm 1,9^*$	$50,1 \pm 1,2^*$
ЭФЛ	$41,4 \pm 1,4$	$7,2 \pm 0,4$	$20,6 \pm 1,5^{**}$	$42,6 \pm 1,0^+$
АМ	$41,6 \pm 2,0$	$7,4 \pm 0,2$	$19,7 \pm 1,1^{**}$	$44,2 \pm 1,4^+$
через 24 ч после интоксикации				
Контрольная	$37,8 \pm 1,4$	$8,2 \pm 0,3$	$20,7 \pm 1,9$	$46,5 \pm 2,4$
ЭФЛ	$41,3 \pm 0,9^{**}$	$6,25 \pm 1,1^{**}$	$19,1 \pm 0,4$	$49,5 \pm 0,9^*$
АМ	$41,1 \pm 1,4^{**}$	$8,2 \pm 1,0$	$20,1 \pm 0,9$	$52,4 \pm 0,1^{**}$
7-е сутки исследования				
Контрольная	$59,2 \pm 1,5^*$	$6,5 \pm 0,9$	$27,5 \pm 1,4^*$	$55,0 \pm 5,9^{**}$
ЭФЛ	$46,8 \pm 1,9^{**}$	$7,0 \pm 0,5$	$20,2 \pm 1,0^+$	$44,2 \pm 0,9^{**}$
АМ	$42,1 \pm 1,8^+$	$8,4 \pm 0,3^{**}$	$19,4 \pm 0,8^+$	$52,4 \pm 0,4^*$
10-е сутки исследования				
Контрольная	$54,5 \pm 2,7^*$	$6,8 \pm 0,6$	$20,8 \pm 0,6$	$45,2 \pm 1,4$
ЭФЛ	$48,1 \pm 2,4^{***}$	$6,5 \pm 0,6$	$20,0 \pm 0,6$	$46,4 \pm 1,8$
АМ	$42,3 \pm 1,2^+$	$9,2 \pm 0,4^{**}$	$19,4 \pm 0,9$	$51,2 \pm 0,8^{*+}$
14-е сутки исследования				
Контрольная	$38,0 \pm 2,2$	$6,2 \pm 1,25$	$20,4 \pm 1,1$	$45,0 \pm 1,1$
ЭФЛ	$38,1 \pm 1,8$	$7,1 \pm 0,6$	$21,2 \pm 1,0$	$47,8 \pm 2,6$
АМ	$42,1 \pm 1,2^{**}$	$8,3 \pm 0,8$	$20,8 \pm 0,4$	$46,2 \pm 1,4$

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ (достоверность различий при сравнении с интактной группой);

+ – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$ (достоверность различий при сравнении с контрольной группой).

кровотока за счет стаза, в перфузируемых капиллярах наблюдалось замедление тока крови, в связи с чем в поле зрения было отмечено увеличение количества артерио-венозных анастомозов, что свидетельствовало о функциональном перераспределении капиллярного кровотока. Среднее количество капилляров и занимаемая ими площадь на 1 мм² площади брыжейки были соответственно на 56,2% и 69,4% (p<0,01) выше показателя в группе интактных животных (см. табл. 2). Количество баллов, характеризующих состояние микроциркуляторных процессов, составляло 18,5±0,5.

Шестикратное введение изониазида на 7-е сутки наблюдения сопровождалось наличием кровоизлияний в «окошках» брыжейки диаметром 4-5 мм и визуальным полнокровием магистральных сосудов. При биомикроскопии микроциркуляторное русло было развито преимущественно у стенок тон-

кой кишки, в прекапиллярах обнаружено снижение скорости движения крови, локальные зоны агрегации эритроцитов и стаза. В посткапиллярах и венах выявлены локальные зоны адгезии на стенках сосудов эритроцитов и замедление тока крови (рис. 2б), интенсивный диапедез форменных элементов крови, приводящий к обширным сливным геморрагиям. Среднее количество капилляров на 1 мм² площади брыжейки было меньше аналогичного показателя интактных животных в 1,8 раза (p<0,01), при этом более 50% капилляров были исключены из кровотока за счет стаза. Площадь, занимаемая капиллярами на 1 мм² площади брыжейки, была в 1,6 раза (p<0,01) меньше аналогичного показателя в группе интактных животных (табл. 2). Морфометрия выявила увеличение диаметра артериол на 42% (p<0,05) при неразвитости микроциркуляторного русла и увеличение диаметра

Таблица 2

Изменение количества и площади, занимаемой капиллярами в брыжейке крыс на фоне интоксикации изониазидом и фармакологической коррекции

Группа	Период наблюдения				
	1 ч	24 ч	7-е сутки	10-е сутки	14-е сутки
Количество капилляров на 1 мм ² , шт.					
Интактная	80,0±11,2				
Контрольная	62,5±14,4	125,0±20,1**	43,7±23,9**	35,0±13,69**	62,5±13,6
ЭФЛ	75,0±17,7	72,5±15,0**	50,0±17,7	60,0±13,7	65,0±13,7
АМ	85,0±22,4	74,0±13,4**	80,0±12,5	83,3±12,9**	106,2±12,5***
Площадь (Sc), занимаемая капиллярами на исследуемом сегменте в 1 мм ² , мм ²					
Интактная	0,36±0,08				
Контрольная	0,28±0,07	0,61±0,12**	0,23±0,01**	0,21±0,04**	0,26±0,08
ЭФЛ	0,37±0,14	0,30±0,09**	0,26±0,12	0,27±0,10	0,30±0,11
АМ	0,36±0,03	0,37±0,08**	0,41±0,15	0,53±0,16***	0,54±0,025***

Примечание: ** – p<0,01 – достоверность различий при сравнении с интактной группой; + – p<0,05; ** – p<0,01 (достоверность различий при сравнении с контрольной группой); *** – p<0,01 – достоверность различий при сравнении с препаратом ЭФЛ.

посткапилляров и венул соответственно на 41,0% ($p < 0,05$) и 25,0% ($p < 0,01$), относительно аналогичных показателей в интактной группе. Количество баллов, характеризующих состояние микроциркуляторных процессов, составляло $17,0 \pm 1,25$. На 10-е сутки исследования общая картина нарушений носила сходный характер.

К 14-м суткам наблюдения при визуальном осмотре «окошек» брыжейки кровоизлияний не выявлено. При биомикроскопии микроциркуляторное русло развито хорошо, однако отмечалось увеличение тока лимфы и скорости её движения, периваскулярный отек. Вдоль артериол и венул и в непосредственной близости от них обнаружен интенсивный диапедез форменных элементов крови, у стенок прекапилляров и капилляров – кровоизлияния площадью $1,9-9,9 \times 10^{-3} \text{ мм}^2$ (рис. 2в). 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 за счет стаза (рис. 2г). В капиллярах – признаки сладжа. Количество баллов, характеризующих состояние микроциркуляторных процессов, составляло $19,0 \pm 0,4$.

Таким образом, введение изониазида в дозе 542 мг/кг в течение 6-ти суток сопровождалось внутрисосудистыми и сосудистыми нарушениями в брыжейке тонкой кишки, морфологическим проявлением которых являлись внутрисосудистая агрегация эритроцитов, стазирование и деструктивные изменения стенок магистральных и микрососудов, сопровождающиеся интенсивным диапедезом форменных элементов крови и кровоизлияниями. Следствием нарушения микроциркуляторных процессов является гипоксия, которая ведет к нарушению тканевого обмена и усугублению тяжести интоксикации.

Характер установленных нарушений согласуется с гемодинамическими нарушениям в печени на фоне острого токсического повреждения печени, индуцированного изониазидом [1], и свидетельствует, что в патогенезе интоксикации изониазидом важное значение

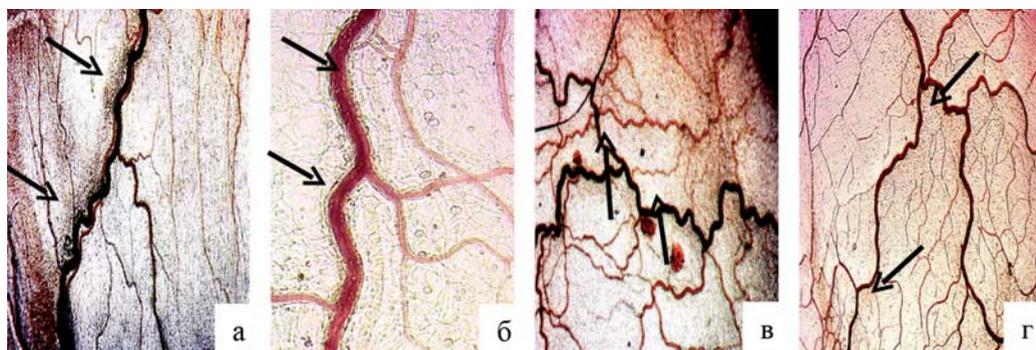


Рис. 2. Микроциркуляторное русло брыжейки тонкой кишки крыс на фоне острой интоксикации изониазидом. Биомикроскопия (а, в, г – ув. $\times 40$, б – ув. $\times 80$): а) диапедез форменных элементов крови; б) адгезия эритроцитов; в) кровоизлияния; г) локальные зоны стаза. Изменения показаны стрелками.

имеют возникающие изменения региональной микроциркуляции.

При биомикроскопии брыжейки животных опытной группы, получавших с профилактической целью эссенциальные фосфолипиды соевых бобов, через 1 ч после однократного введения изониазида отмечено повышение извитости контуров резистивных сосудов по сравнению со здоровыми животными, в 10% наблюдений в прекапиллярах и капиллярах наблюдались сладж и стазирование. Через 24 ч после воздействия изониазида в области метартериол было выявлено наличие кровоизлияний площадью $7,9-13,0 \times 10^{-3} \text{ мм}^2$, что не наблюдалось в контроле. 20% капилляров было выключено из кровотока, а в перфузируемых – отмечено замедление тока крови. Морфометрия выявила увеличение относительно показателей интакта и контроля диаметра прекапилляров на 23,4% и 32,8% соответственно ($p < 0,01$), увеличение диаметра венул относительно интакта на 12,5% ($p < 0,01$).

На 7-е сутки наблюдения картина микроциркуляторного русла не отличалась от таковой в контрольной группе животных. Количество баллов, характеризующих состояние микроциркуляторных процессов, составляло $18,7 \pm 0,6$. Морфометрия выявила уменьшение относительно контроля диаметра артериол на 21,0% ($p < 0,05$), однако диаметр был выше показателя интакта на 12,2% ($p < 0,01$).

10-е сутки исследования сопровождались повышением извитости контуров сосудов микроциркуляторного русла, которое, так же как и в группе контроля, было развито преимущественно у стенки тонкой кишки в области магистральных сосудов. При этом диаметр артериол оставался достоверно

выше аналогичного показателя интакта (см. табл. 1). В 50% сетевых сосудов были выявлены локальные зоны сладжа, замедление тока крови. Количество баллов, характеризующих состояние микроциркуляторных процессов, составляло $19,0 \pm 0,3$. На 14-е сутки наблюдалось сохранение тока крови во всех звеньях микроциркуляторного русла, однако, так же как и в группе контроля, отмечено наличие периваскулярного отека, увеличение тока лимфы и скорости её движения. В области метартериол и прекапилляров в 20% наблюдений было выявлено наличие кровоизлияний площадью $10,3 \times 10^{-3} \text{ мм}^2 - 21,8 \times 10^{-3} \text{ мм}^2$. Количество баллов, характеризующих состояние микроциркуляторных процессов, составляло $19,3 \pm 0,2$.

Таким образом, применение эссенциальных фосфолипидов при интоксикации высокими дозами изониазида, по данным биомикроскопии, не сопровождалось значительным улучшением микроциркуляторных процессов. Однако следует отметить, что в отличие от контрольной группы, на протяжении всего периода исследования при наружном осмотре «окошек» брыжейки кровоизлияний выявлено не было, что свидетельствует о предотвращении деструкции стенок магистральных сосудов.

В опытной группе животных, получавших с целью профилактики токсического повреждения печени липофильные соединения, входящие в состав масла семян амаранта, в отличие от показателей контроля и животных опытной группы, получавшей эссенциальные фосфолипиды, через 1 ч после однократного введения изониазида при визуальном осмотре и биомикроскопии не было выявлено признаков наруше-

ний микроциркуляторного русла. Через 24 ч только в 10% наблюдений в капиллярах были выявлены признаки сладжа. Результаты морфометрии выявили увеличение диаметра венул на 19,0% ($p < 0,05$) и 12,7% ($p < 0,01$) относительно интактной и контрольной групп, соответственно. Количество баллов, характеризующих состояние микроциркуляторных процессов, составляло 20, что соответствовало показателям нормы у здоровых животных интактной группы.

К 7-м суткам наблюдения микроциркуляторное русло брыжейки было хорошо выражено, контуры сосудов ровные, четкие. Капиллярное русло представлено мелкопетливой равномерной сетью, в единичных капиллярах сохранялись локальные зоны сладжа. Количество баллов, характеризующих состояние микроциркуляторных процессов, составляло 20. Диаметр венул был выше такового в интактной группе на 19,0% ($p < 0,05$).

На 10-е сутки исследования среднее количество капилляров на 1 мм² площади брыжейки было в 2,4 раза выше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). Площадь, занимаемая капиллярами, в 1,45 раза превышала показатель интактной группы (табл. 2). Морфометрия выявила увеличение диаметра капилляров относительно сходных показателей интактной и контрольной групп на 29,5% ($p < 0,01$) и 35,3% ($p < 0,05$) соответственно, венул – соответственно на 16,4% и 13,3% ($p < 0,05$), что свидетельствует об увеличении емкости кровеносного русла [5].

На 14-е сутки, на фоне введения масла семян амаранта, наблюдалось визуальное увеличение количества анастомозов и капилляров с ускоренным током

крови, при этом количество капилляров на 1 мм² было выше аналогичного показателя в интактной, контрольной и опытной группе, получавшей эссенциальные фосфолипиды, соответственно на 32,7%, 69,9% и 63,4% ($p < 0,01$), а площадь, занимаемая капиллярами, превышала показатель интактной группы в 1,5 раза ($p < 0,01$). Кроме того, на протяжении всего периода исследования, в отличие от контрольной группы, при наружном осмотре «окошек» брыжейки кровоизлияний выявлено не было.

Таким образом, введение с целью профилактики токсического повреждения печени липофильных соединений растительного происхождения, входящих в состав масла семян амаранта, предотвращало развитие внутрисосудистых и деструктивных нарушений и способствовало достоверному увеличению емкости кровеносного русла в 1,5 раза ($p < 0,01$). Выявленные особенности, наряду с доказанной гепатопротекторной и мембранопротекторной активностью, позволяют оптимизировать способ коррекции некоторых патогенетических звеньев нарушений, индуцированных изониазидом.

Выводы

1. Интоксикация изониазидом в дозе 542 мг/кг, наряду с нарушениями функции печени, вызывает выраженные расстройства микроциркуляторных процессов, такие как внутрисосудистая агрегация эритроцитов, стазирование, деструктивные изменения стенок магистральных и микрососудов, диapedез, кровоизлияния.

2. Применение эссенциальных фосфолипидов способствовало профилактике токсического повреждения пече-

ни, но не сопровождалось выраженным улучшением микроциркуляторных процессов, однако предотвращало развитие деструкции магистральных сосудов.

3. Введение липофильных соединений, входящих в состав масла семян амаранта, наряду с профилактикой токсического повреждения печени, предотвращало развитие деструкции стенок магистральных и микрососудов, способствовало нормализации реологических процессов и увеличению емкости кровеносного русла в 1,5 раза.

Список литературы

1. *Баласанияц Г.С., Суханов Д.С., Айзигов Д.Л.* Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения. - СПб: Тактик-Студио, 2011. 88 с.
2. *Борсуков А.В.* Эластография в клинической гепатологии. – Смоленск: Смоленская городская типография, 2011. 276 с.
3. *Бузлама А.В., Чернов Ю.Н., Сливкин А.И.* Патент РФ № 114147. Бюлл. № 7. 2012.
4. *Коришунов Д.А.* Влияние гепатопротекторов фосфолипидной природы на метаболические процессы при экспериментальном повреждении печени потенциально гепатотоксическими лекарственными средствами: автореф. дис... канд. мед. наук. – Томск, 2010. 26 с.
5. *Куприянов В.В., Караганов Я.Л., Козлов В.И.* Микроциркуляторное русло. – М.: Медицина, 1975. 216 с.
6. *Миронов А.Н.* Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. - М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
7. *Музалевская Е.Н., Николаевский В.А., Бузлама А.В., Музалевская В.А.* Патент РФ № 2555136. Бюлл. № 19. 2015.
8. *Нигматуллина А.В., Бикмухаметова Х.С., Дашкина Э.И.* Микроциркуляторное русло соединительнотканых образований. – Уфа: Изд. Башкирского медицинского института, 1988. 92 с.
9. *Николаевский В.А., Золотев В.И., Лобеева Н.В., Мирошниченко Л.А., Музалевская Е.Н.* Патент РФ № 2526172. Бюлл. № 23. 2014.
10. *Смирнова Е.А.* Протекторное действие глипролинов и семакса на стрессогенные нарушения микроциркуляции в брыжейке крыс: дис... канд. биол. наук. – М., 2004. 124 с.
11. *Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В.* Микроциркуляция. – М: Медицина, 1975, 456 с.

Method of the assessment of rats mesenterial microcirculatory bed disturbances caused by isoniazid

E.N. Muzalevskaya, V.A. Nikolaevsky, Yu.N. Chernov

By means of biomicroscopy, using the original method of rats small intestine mesentery microvascular monitoring in an abdominal cavity, the peculiarities of microcirculatory processes disturbances caused by high doses of isoniazid, are revealed for the first time and the possibility of it correction via administration of the phytoogenous lipophilic substances is proved.

Key words: intoxication, isoniazid, microcirculation, amaranth seed oil.