

УДК 616.12-009.2:616.065+616-002.6

*Н.С. Гриценко, В.Т. Долгих, О.В. Корпачева, А.Н. Золотов, С.В. Пальянов***ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ  
ИЗОНИАЗИДА ПРИ ЕГО ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИЕМЕ**

Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация

*N.S. Gritsenko, V.T. Dolgikh, O.V. Korpacheva, A.N. Zolotov, S.V. Pal,yanov***PATHOGENIC FACTORS FOR CARDIOTOXICITY OF ISONIAZID  
WHEN USED LONG**

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

**Резюме. Цель** — выявить ведущие патогенетические факторы сердечной недостаточности при длительном приеме изониазида. **Материалы и методы.** Опыты проведены на 140 белых беспородных крысах-самцах, разделенных на 4 группы: I группа — контрольные животные, не получавшие изониазид; II группа — животные, которым ежедневно энтерально вводили изониазид в дозе 15 мг/кг массы тела в течение 2 месяцев; III группу — животные, которые получали изониазид в дозе 30 мг/кг и IV группу — животные, получавшие изониазид в дозе 75 мг/кг также в течение 2 месяцев. В V группу включены животные, изолированные сердца которых перфузировали раствором Кребса-Хензелейта, содержавшем изониазид в дозе 1,65 г/л. В условиях целостного организма исследовали параметры ЭКГ, реографические показатели системной гемодинамики и эндогенной токсемии. На препарате изолированного изоволюмически сокращающего сердца оценивали патогенные факторы, вызывавшие нарушения сократимости и расслабления миокарда левого желудочка, эффективность функционирования ионных насосов сарколеммы и саркоплазматического ретикула, используя такие функциональные пробы, как нагрузка ритмом высокой частоты сокращений, адреналином и гипоксией. Оценивали эффективность использования глюкозы изолированными сердцами и вывод в коронарный проток пирувата и ферментов. **Результаты.** Установлено, что длительное введение изониазида животным приводит к недостаточности кровообращения, максимально выраженной у животных, получавших препарат в дозе 75 мг/кг, что проявляется синдромом низкого сердечного выброса, индуцирует снижение вольтажа зубца R и изменение конечной части желудочкового комплекса ЭКГ, характерное для гипоксии миокарда. Отмечено, что в основе низкого сердечного выброса лежит угнетение силовых и скоростных параметров сократимости миокарда, снижение его функциональных резервов, что обусловлено коронарораспазмом, нарушением биоэнергетики, ингибированием  $Ca^{2+}$ -насоса саркоплазматического ретикула, деструкцией мембран кардиомиоцитов, повышение чувствительно-

**Abstract. Objective.** To identify the leading pathogenic factors for heart failure with long-term administration of isoniazid. **Materials and methods.** Experiments were conducted on 140 white outbred male rats weighing  $249 \pm 10,0$  g. Animals were divided into four groups: I group — control animals, which were not injected with isoniazid; II group — animals with enteral isoniazid administration at a dose of 15 mg/kg body weight daily for two months; III group — animals, which were given isoniazid at a dose of 30mg/kg and IV group — animals, which were given isoniazid at a dose of 75 mg/kg for two months as well. The V group included the animals; whose isolated hearts were perfused with Krebs-Henseleit solution containing isoniazid at a dose of 1.65 g/l. At the first stage, the following parameters, such as ECG, rheographic systemic hemodynamic values and endogenous toxemia were registered in a whole body. At the second stage, simulating the isolated isovolumically contracted heart the pathogens, causing deficiencies in contractility and lusitropy of the left ventricle myocardium, efficiency of ionic pumps of the sarcolemma and sarcoplasmic reticulum using the loading with rhythm of high frequency contractions, adrenaline and hypoxia were examined. At the same time, the efficacy of glucose consuming by the isolated hearts and the release of pyruvate and enzymes into the coronary duct were investigated. **Results.** During the study it has been determined that the long-term daily enteral administration of isoniazid to white outbred male rats leads to the development of circulatory insufficiency, which is most pronounced in animals receiving an injection at a dose of 75 mg/kg, which is manifested by the low cardiac output syndrome associated with an increase in peripheral vascular resistance, and also induces a decrease in the voltage of the R wave and a change in the terminal part of the ECG ventricular complex, specific for myocardial hypoxia. It has been detected that the suppression of power and speed parameters of myocardial contractility, a decrease in its functional reserves, which is due to coronary spasm, bio-energetics disorder, inhibition of  $Ca^{2+}$ -pump of the sarcoplasmic reticulum, destruction of cardiomyocyte membranes, increased myocardial

сти миокарда к экзогенным катехоламинам. Изониазид индуцирует дозозависимую интенсификацию процессов свободно-радикального окисления и эндотоксемии как патогенетического фактора кардиодепрессии. Установлено, что наибольшим кардиотоксическим эффектом обладает не сам изониазид, а его метаболиты и другие продукты метаболизма.

**Ключевые слова:** изониазид, недостаточность кровообращения, функционально-метаболические нарушения сердца

sensitivity to exogenous catecholamines all stand at the basis of low cardiac output with continuous intrajejunal administration of isoniazid. Isoniazid induces a dose-dependent intensification of free-radical oxidation processes associated with a change in the ratio of pro- and antioxidant activity and the development of endotoxemia as a pathogenetic factor in cardiodepression. **Conclusion.** Mechanisms of cardiodepression and hemodynamic disorders of systemic isoniazid hemodynamics have been revealed, and it has been noted that Isoniazid's metabolites and other metabolic products have a maximal cardiotoxic effect than isoniazid itself.

**Keywords:** isoniazid, circulatory insufficiency, functional and metabolic disorders of the heart

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Долгих Владимир Терентьевич  
prof\_dolgih@mail.ru

Contact information of the author responsible for correspondence:

Vladimir T. Dolgikh  
prof\_dolgih@mail.ru

Дата поступления 22.01.2018

Received 22.01.2018

Образец цитирования:

Н.С. Гриценко, В.Т. Долгих, О.В. Корпачева, А.Н. Золотов, С.В. Пальянов. Патогенетические факторы кардиотоксичности изониазида при его длительном приеме. Вестник уральской медицинской академической науки. 2018, Том 15, №1, с. 60–70, DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-1-60-70

For citation:

N.S. Gritsenko, V.T. Dolgikh, O.V. Korpacheva, A.N. Zolotov, S.V. Palyanov. Pathogenic Factors for Cardiotoxicity of Isoniazid when Used Long. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2018, Vol. 15, no. 1, pp. 60–70. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-1-60-70 (In Russ)

## Введение

Туберкулез — одна из наиболее актуальных проблем здравоохранения [1, 2], а важнейшими эпидемиологическими показателями, определяющими понятие «бремя туберкулеза», являются заболеваемость и его распространенность. Несмотря на то, что в России удалось остановить вспышку туберкулеза, в структуре этого заболевания возросла доля больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя [3]. Этиотропная терапия признается приоритетным направлением в лечении больных туберкулезом, поскольку направлена на подавление размножения микобактерий туберкулеза или их уничтожение. Однако длительный прием противотуберкулезных препаратов может вызывать нарушение ферментных систем, обменных процессов и расстройство функционирования ряда органов, что обусловлено развитием побочных реакций как основной причины неэффективности лечения больных туберкулезом [4]. Основную группу побочных реакций составляют осложнения токсического характера, обусловленные как противотуберкулезными препаратами, так и про-

дуктами их метаболизма [5]. Главным препаратом в любой схеме лечения больных туберкулезом является изониазид как наиболее эффективное противотуберкулезное средство. Его используют в качестве монотерапии при первичной и вторичной химиопрофилактике контактных по туберкулезу и инфицированных лиц [6]. Продолжительность приема изониазида в больших дозах составляет не менее 6 месяцев, что повышает риск токсических осложнений, обусловленных как самим препаратом, так и продуктами его метаболизма. Имеющиеся публикации касаются лишь частоты возникновения и описания клинических симптомов, а также установления факта кардиодепрессии, но только в условиях комбинированной химиотерапии, при проведении которой не представляется возможным оценить негативное влияние каждого препарата, в частности, изониазида.

**Цель настоящей работы** — выявить ведущие патогенетические факторы сердечной недостаточности при длительном приеме изониазида.

### Материалы и методы исследования

Опыты проведены на 140 белых беспородных крысах-самцах массой  $249 \pm 10,0$  г, содержащихся в виварии в условиях, регламентированных приказом МЗ СССР № 1179 от 10.10.1983 г. и №267 МЗ РФ от 19.06.2003 г., а также с учетом требований Европейской конвенции (Страсбург, 1986 г.). Животные были разделены на 4 группы: I группа — контрольные животные, не получавшие изониазид ( $n=30$ ); II группа — животные, которым ежедневно энтерально вводили изониазид в дозе 15 мг/кг массы тела в течение 2 месяцев ( $n=30$ ); III группу — животные, которые получали изониазид в дозе 30 мг/кг ( $n=30$ ) и IV группу — животные, получавшие изониазид в дозе 75 мг/кг ( $n=30$ ) также в течение 2 месяцев. В V группу включено 20 интактных животных. Перфузию изолированных сердец животных этой серии опытов осуществляли, добавляя в раствор Кребса-Хензеляита изониазид в средней терапевтической дозировке 1,65 г/л. После стабилизации сердечных сокращений применили две функциональные пробы: нагрузку ритмом высокой частоты и гипоксическую перфузию.

Через 2 месяца, в течение которых животным энтерально вводили изониазид, под тиопенталовым наркозом (50 мг/кг внутривенно) выделяли общую сонную артерию и катетеризировали ее для измерения среднего артериального давления (АД ср.). Регистрировали электрокардиограмму в трех стандартных отведениях, оценивая изменения автоматизма, возбудимости и проводимости с использованием электрокардиографа CARDIOVIT AT-1 (Schiller, Швейцария). Для изучения параметров системной гемодинамики регистрировали интегральную реограмму и ее первую производную, используя реограф РПГ2-02 и регистратор НЗ38-6П. Затем рассчитывали следующие показатели: ударный объем сердца (УО, мл), ударный индекс (УИ, мл/м<sup>2</sup>), минутный объем кровообращения (МОК, мл) и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС,  $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$ ).

Для выявления нарушений сократимости и метаболизма миокарда, а также оценки возможного вклада поврежденного сердца в формирование недостаточности кровообращения при интоксикации изониазидом часть исследований была выполнена на изолированных изоволюмически сокращающихся сердцах крыс, лишенных регуляторных влияний со стороны организма, по методу E.L. Fallen et al. [7]. Проточную перфузию сердец осуществляли ретроградно через аорту раствором Кребса-Хензеляита, насыщенным карбогеном (95% кислорода и 5% углекислого газа), под давлением 70 мм рт. ст. при температуре 37°C, поддерживаемую ультратермостатом VT-8, и pH=7,33-7,36. Электростимуляцию сердца осуществляли прямоугольными импульсами длительностью 3 мс, напряжением на 10% выше порогового с частотой 120 мин<sup>-1</sup> с

помощью электростимулятора ЭС-50-1. Через 30 мин нормоксической перфузии, необходимой для стабилизации работы сердца, записывали кривую давления в левом желудочке. На основании графического материала рассчитывали систолическое (СД мм рт. ст.), диастолическое (ДД мм рт. ст.) и развиваемое (РД мм рт. ст.) давление, а также скорость сокращения ( $dp/dt \max$ ) и расслабления ( $-dp/dt \max$ ) левого желудочка. Для оценки функциональных резервов миокарда использовали следующие приемы:

1. Нагрузку ритмом высокой частоты, при которой осуществлялся внезапный переход с частоты 120 на 300, 400 и 500 сокращений в минуту. После 30-секундной высокочастотной стимуляции осуществляли 5-минутный возврат к «базовой» частоте 120 мин<sup>-1</sup>. Данный прием использовался для оценки мощности кальциевого насоса сарколеммы и саркоплазматического ретикула, ответственного за транспорт кальция из кардиомиоцитов и реализацию диастолического расслабления миокарда. При укорочении длительности сердечного цикла извлечение кальция из миофибрилл и саркоплазмы и перемещение его в саркоплазматический ретикулум становится недостаточным при возрастающем его поступлении, отмечается формирование синдрома незавершенной диастолы.

2. Гипоксическую перфузию сердца в течение 15 мин раствором Кребса-Хензеляита с уменьшенным в 4 раза напряжением кислорода в растворе (с 600 до 150 мм рт. ст.) и исключением глюкозы. Далее проводили реоксигенацию в течение 20 мин исходным раствором, что позволяло изучить устойчивость изолированного сердца к гипоксии и условиям частичного гипозергоза, а также оценить чувствительность клеточных мембран к реоксигенационным повреждениям активными формами кислорода.

Перфузат, прошедший через коронарное русло, собирали, определяя объемную скорость потока и содержание в нем глюкозы, пирувата и активность аспаратаминотрансферазы (АсАТ) на биохимическом анализаторе «Autolab» (Италия), а затем рассчитывали потребление глюкозы и выделение пирувата 1 г сухой массы миокарда за 1 мин на 1 мм рт. ст. развиваемого давления, а потерю кардиомиоцитами АсАТ — на 1 г сухого миокарда за 1 мин.

Интенсивность процессов свободно-радикального окисления оценивали методом хемилюминесценции цельной крови и плазмы крови на хемилуминометре «ХЛ-003» с компьютерным обеспечением и выводом хемилуминограмм на принтер. Вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) определяли в плазме и на эритроцитах [8], рассчитывая их содержание путем интегрального измерения площади фигуры, образованной осью абсцисс, и полученными значениями экстинкций для каждого типа определения: плазмы и эритроцитов. Отдельно рассчитывали

показатели уровня ВСНММ при длинах волн 238, 242 и 246 нм. Известно, что в этом спектре длин волн регистрируются вещества катаболического происхождения, ксенобиотики, продукты распада клеток тканей, микробной природы и т. д. Концентрацию олигопептидов в плазме крови определяли по методу Лоури. ВСНММ и олигопептиды исследовали в плазме, а не в сыворотке крови в связи с тем, что содержание среднемолекулярных пептидов в последней значительно ниже, чем в плазме, и разница эта увеличивается по мере возрастания тяжести эндотоксикоза.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. В связи с неправильным распределением данных (в большинстве выборок) использовали методы непараметрической статистики с расчетом показателей Уилкоксона (для сравнения пар внутри группы), Манна-Уитни (для сравнения независимых групп), Крускала-Уоллиса (для множественного сравнения нескольких групп). Вычисляли среднее, минимальное и максимальное значения, медиану (Me), 25 (LQ) и 75 (HQ) процентиля. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

### Результаты и их обсуждение

Показатели системной гемодинамики контрольных животных, как следует из таблицы 1, не отличались от литературных данных. У животных, получавших изониазид, выявлялось его дозозависимое влияние на гемодинамические показатели. Если у животных II и III групп отмечалась лишь тенденция к тахикардии, то у животных IV группы ЧСС достоверно превышала контрольные значения на 13,2%. Очевидно, что за счет тахикардии организм стремился сохранить в пределах нормативных значений МОК. По мере увеличения дозы препарата МОК продолжал уменьшаться; еще в большей степени снижался УО сердца, и, несмотря на нарастающую тахикардию, МОК неуклонно уменьшался. Это закономерно сопровождалось увеличением среднего артериального давления (АД<sub>ср.</sub>): во II и III группах отмечалась только тенденция к его повышению, а в IV группе — статистически значимое превышение контрольных значений на 11,7%. Определяющую роль в компенсаторном повышении АД<sub>ср.</sub> играло увеличение сопротивления периферических сосудов, что может свидетельствовать о значительном влиянии как самого препарата, так и продуктов его метаболизма на тонус сосудов.

Таким образом, введение изониазида животным сопровождается гемодинамическими нарушениями: на фоне роста ОПСС уменьшались УО и СИ, особенно у животных, получавших максимальную дозу изониазида, а это позволяет констатировать, что при дли-

тельном приеме изониазида возникает диастолическая дисфункция миокарда, формируя сердечно-сосудистую недостаточность по кардиальному типу.

Таблица 1  
Показатели гемодинамики экспериментальных животных, Me (LQ; HQ)  
Table 1  
Hemodynamic parameters in experimental animals, Me (LQ; HQ)

Parameters	Groups			
	I	II	III	IV
HR, min <sup>-1</sup>	342 (328; 365)	351 (342; 360)	362 (356; 375)*^	384 (380; 392)*^#
Mean BP, mm Hg	121 (120; 130)	135 (134; 136)*	141 (140; 143)*^	147 (145; 148)*^#
MV, ml	41,1 (38,4; 42,3)	39,2 (38,1; 39,5)	35,1 (34,8; 35,6)*^	31,4 (30,8; 32,0)*^#
SV, ml	140 (139; 141)	136 (135; 139)*	128 (126; 130)*^	121 (120; 122)*^#
EB, ml/m <sup>2</sup>	0,27 (0,26; 0,27)	0,26 (0,26; 0,26)*	0,24 (0,24; 0,25)*^	0,23 (0,23; 0,23)*^#
SI, ml/min*m <sup>2</sup>	0,27 (0,26; 0,27)	75,9 (73,4; 78,2)	68,3 (67,4; 69,3)*^	60,4 (59,6; 62,1)*^#
TPR, dyn*s/sm <sup>2</sup>	244 (226; 271)	279 (272; 281)*	324 (315; 325)*^	376 (362; 387)*^#

Примечание. Parameters — показатели; Groups — группы; Mean BP — АД среднее; HR — ЧСС; SV — УО; MV — МОК; EB — УИ; TPR — ИОПСС; SI — СИ. \* — p<0,05 по отношению к контролю; ^ — p<0,05 по отношению к группе II; # — p<0,05 по отношению к группе III по критерию Крускала-Уиллиса.

Note. p<0.05 compared to control; ^ p<0.05 compared to group II; # p<0.05 relative to the group III elements Kruskal-Willis.

Длительное введение животным изониазида влияло также и на биоэлектрическую активность сердца (табл. 2). У всех животных регистрировался синусовый ритм; а с увеличением дозы изониазида уменьшалась лишь длительность сердечного цикла. При анализе ЭКГ обращало на себя внимание изменение конечной части желудочкового комплекса (зубец Т), что отражает функциональное состояние миокарда на уровне метаболизма. Вольтаж зубца Т в группах II и III превышал исходные значения в 1,3 и в 1,4 раза соответственно, свидетельствуя о нарушениях, характерных для гипоксии миокарда, вызванных недостаточностью коронарного кровообращения. У животных IV группы вольтаж зубца Т, напротив, уменьшался на 24% по отношению к контролю, что косвенно свидетельствовало, наряду со снижением вольтажа зубца R, о выраженных метаболических нарушениях и развитии токсического миокардита: амплитуда зубца R оказалась ниже контрольных значений в группах животных, получавших изониазид. Таким образом,

длительное энтеральное введение изониазида индуцировало снижение вольтажа зубца R и изменение конечной части желудочкового комплекса ЭКГ, что характерно для гипоксии миокарда и может свидетельствовать о непосредственном повреждении миокарда.

Таблица 2  
Влияние изониазида на параметры ЭКГ, Me (LQ; HQ)  
Table 2  
The effect of isoniazid on the ECG parameters, Me (LQ; HQ)

Groups	HR, min-1	Interval PQ, ms	Interval, QT, ms	Prong R, mv
I (n=30)	352 (341; 363)	51,5 (51,1; 52,3)	102,0 (100,9; 102,6)	0,70 (0,69; 0,71)
II (n=30)	377 (369; 388)*	50,6 (48,7; 52,1)	101,0 (99,9; 102,2)	0,61 (0,59; 0,61)*
III (n=30)	383 (379; 388)*	50,2 (49,8; 51,9)	98,8 (97,7; 100,3)*^	0,63 (0,59; 0,66)*^
IV (n=30)	313 (309; 315)*^#	53,5 (51,8; 55,0)^#	107,9 (105,0; 111,9)*^#	0,56 (0,49; 0,60)*^#

Примечание. Groups — группы; Interval PQ — интервал PQ; Interval QT — интервал QT; Prong R — зубец R. \* —  $p < 0,05$  по отношению к контролю; ^ —  $p < 0,05$  по отношению к группе II; # —  $p < 0,05$  по отношению к группе III по критерию Крускала-Уиллиса.

Note.  $p < 0.05$  compared to control; ^  $p < 0.05$  compared to group II; #  $p < 0.05$  relative to the group III elements Kruskal-Willis.

Для изучения сократимости миокарда, выявления нарушений его метаболизма, определения вклада поврежденного сердца в формирование сердечно-сосудистой недостаточности при интоксикации изониазидом нами были проведены опыты на изолированных изволюмически сокращающихся сердцах. Использование этой модели исключает влияние экстракардиальных факторов на сократимость и метаболизм миокарда, а выявляемые нарушения сократительной функции сердца могут быть обусловлены только достаточно стойкими повреждениями самого сердца, возникшими вследствие двухмесячного энтерального введения изониазида.

Результаты этих экспериментов отражены в табл. 3. Видно, что перфузия изолированных сердец контрольных животных оксигенированным раствором Кребса-Хензелейта на протяжении 30 минут устраняла повреждения, вызванные гипоксией препаратов сердца и его подготовкой к перфузии, и восстанавливала систолическое и развиваемое давление, а также скорости сокращения и расслабления до нормативных значений. Вместе с тем, перфузия изолированных сердец животных, получавших изониазид, выявила депрессию сократительной функции миокарда левого желудочка, выраженность которой зависела от дозы вводимого препарата. У животных, полу-

чавших изониазид по 15 мг/кг массы тела, систолическое давление в левом желудочке оказалось сниженным на 16,0%, а диастолическое возросшим на 63,4% по сравнению с контролем. Еще в большей степени выявлялось снижение систолического давления по отношению к контролю у животных, получавших изониазид в дозе 30 мг/кг и 75 мг/кг: на 32,6% и 41,5% соответственно. Диастолическое давление, наоборот, возрастало в 1,9 и 2,4 раза, косвенно свидетельствуя о контрактурных сокращениях миокарда [9] в условиях длительного приема изониазида. Изониазид оказывал негативное влияние и на скоростные показатели сократимости миокарда левого желудочка, дозозависимо снижая скорость сокращения и скорость расслабления. Характерно, что в большей степени уменьшалась  $-dp/dt$ , характеризующая темп ликвидации актомиозиновых связей. Это свидетельствовало об ингибировании Са-АТФазы саркоплазматического ретикула.

Таблица 3  
Влияние изониазида на сократительную функцию миокарда левого желудочка сердца, Me (LQ; HQ)

Table 3  
The effect of isoniazid on the contractile function of the myocardium of the left ventricle, Me (LQ; HQ)

Parameters	Groups			
	I	II	III	IV
BP systolic, mm Hg	92 (86; 98)	76 (75; 81)*	61 (59; 63)*^	54 (52; 59)*^#
BP, diastolic, mm Hg	4 (4; 5)	7 (6; 7)*	9 (8; 10)*^	8 (7; 9)*^
dp/dt, mm Hg/s	1727 (1625; 1775)	1520 (1510; 1600)*	1335 (1256; 1352)*^	950 (900; 1002)*^#
-dp/dt, mm Hg/s	1242 (1197; 1287)	1107 (1020; 1200)*	922 (890; 937)*^	721 (710; 790)*^#

Примечание. In each heart 20 animals — в каждой сердце 20 животных. BP systolic, mm Hg — АД сист.; BP diastolic, mm Hg — АД диаст.; dp/dt, mm Hg/s — скорость сокращения;  $-dp/dt$ , mm Hg/s — скорость расслабления. \* —  $p < 0,05$  по отношению к контролю; ^ —  $p < 0,05$  по отношению к группе II; # —  $p < 0,05$  по отношению к группе III по критерию Крускала-Уиллиса. Note.  $p < 0.05$  compared to control; ^  $p < 0.05$  compared to group II; #  $p < 0.05$  relative to the group III elements Kruskal-Willis.

Еще более отчетливо нарушения сократительной функции миокарда проявлялись при навязывании сердцу высокого ритма сокращений. Характерно, что сердца контрольных животных на внезапное увеличение ритма отвечали положительным инотропным эффектом — повышением систолического давления, что вполне закономерно. Однако, по мере укорочения диастолы отмечалось повышение диастолического дав-

ления и появление небольшого дефекта диастолы при частоте 400 мин<sup>-1</sup> и 500 мин<sup>-1</sup>, поскольку Ca<sup>2+</sup>-насос сарколеммы и саркоплазматического ретикула не успевает при укороченной диастоле своевременно и достаточно полно удалить избыток ионов кальция из саркоплазмы, обеспечив релаксацию миокарда [9].

Сердца животных, получавших изониазид в дозе 15 мг/кг, отвечали менее выраженным инотропным эффектом и появлением дефекта диастолы уже при ЧСС 300 мин<sup>-1</sup>. При пятикратном увеличении дозы изониазида инотропный эффект высокой частоты сокращений отсутствовал, а диастолическое давление в желудочке достигало 27,4±0,74 мм рт. ст. (в контроле — 13,7±0,55 мм рт. ст.), дефект диастолы при ЧСС 500 мин<sup>-1</sup> превышал контрольные значения в 3,5 раза. Повышение диастолического давления в желудочке и многократное увеличение дефекта диастолы при навязывании высокой частоты сокращений свидетельствовали о снижении эффективности работы Ca<sup>2+</sup>-насоса саркоплазматического ретикула, ответственного за своевременное удаление кальция из саркоплазмы и расслабление сердечной мышцы. Как известно, основным регулятором активности Са-насоса саркоплазматического ретикула является эндогенный фосфоламбан, служащий ключевым медиатором β-адренергической регуляции сократительной функции сердечной мышцы. Сверхэкспересия Са-АТФазы укорачивает релаксацию кардиомиоцитов, а фосфоламбан, напротив, пролонгирует релаксацию, но уменьшает сократимость кардиомиоцитов. Фосфоламбан весьма чувствителен к повреждающему действию гипоксии и ишемии — процессов, характерных для кардиотоксического эффекта изониазида [10]. Очевидно и этот фактор может играть патогенетическую роль в кардиодепрессии, обусловленной изониазидом.

Одновременно с регистрацией сократительной функции миокарда брали пробы перфузата, прошедшего через коронарное русло, и определяли в них активность АсАТ, содержание глюкозы и пируватной кислоты (табл. 4). Видно, что объемная скорость коронарного протока уменьшалась в зависимости от дозы вводимого препарата и в сравнении с контролем она оказалась ниже в 1,4; 2,2 и 3,3 раза соответственно во II III и IV группе животных. Не исключено, что изониазид вызывает спазм коронарных сосудов, обуславливая гипоксическое повреждение миокарда.

Выделение АсАТ в коронарный проток изолированными сердцами контрольных животных не отличалось от литературных данных [9]. Вместе с тем, сердца животных, получавших изониазид, теряли фермента больше, чем в контроле. В частности, если во II серии опытов была лишь тенденция к повышенному выходу АсАТ в коронарный проток, то сердца животных III серии теряли на 12,6% больше, чем в контро-

ле, а сердца животных IV серии на 34,2% превышали «утечку» этого фермента в сравнении с контролем. Очевидно, под влиянием продуктов метаболизма изониазида, гипоксии и нарушения биоэнергетики кардиомиоцита возрастала проницаемость мембран кардиомиоцитов вследствие недостаточности катионных насосов, в частности Ca<sup>2+</sup>-насоса сарколеммы, что нами выявлено в опытах по навязыванию высокого ритма сокращений. Это сопровождается повышением концентрации Ca<sup>2+</sup> в кардиомиоците, приводящее к активации контрактильных белков на внутренней поверхности сарколеммы. В конечном итоге, происходит набухание и везикуляция мембраны. Везикулы, содержащие цитозол и АсАТ, отпочковываются во внеклеточное пространство, попадая в коронарное русло, свидетельствуя о детергентоподобном действии изониазида и его метаболитов.

Таблица 4

Влияние изониазида на коронарный проток и содержание в нем АсАТ, потребление глюкозы и выделение пирувата изолированными сердцами, Ме (LQ; HQ)

Table 4

The effect of isoniazid on coronary flow and concentration of AsAT, glucose consumption, and excretion of pyruvate by isolated hearts, Me (LQ; HQ)

Parameters	Groups			
	I	II	III	IV
Coronary flow, ml/s*g	0,20 (018; 0,27)	0,14 (0,10; 0,16)	0,09 (0,05; 0,13)*	0,06 (0,02; 0,10)*^#
AsAT, ME/min*kg	317 (314; 324)	328 (314; 331)	358 (354; 366)*^	427 (423; 439)*^#
Glucose, mkmol/(min*kg)	240 (235; 254)	294 (287; 301)*	361 (358; 369)*^	382 (379; 391)*^#
Pyruvate, mkmol/(min*kg)	2,9 (2,6; 3,7)	11,8 (11,2; 12,8)*	17,8 (16; 8-18,8)*^	20,9 (19,5; 22,9)*^#

Примечание. Coronary flow, ml/s\*g — коронарный проток; AsAT, ME/min\*kg — аспаратаминотрансфераза; Glucose, mkmol/(min\*kg) — глюкоза; Pyruvate, mkmol/(min\*kg) — пируват. \* — p<0,05 по отношению к контролю; ^ — p<0,05 по отношению к группе II; # — p<0,05 по отношению к группе III по критерию Крускала-Уиллиса.

Note. p<0.05 compared to control; ^ p<0.05 compared to group II; # p<0.05 relative to the group III elements Kruskal-Willis.

Выявлялись нарушения обмена глюкозы в изолированных сердцах животных, получавших изониазид. Как известно, поступление глюкозы в кардиомиоцит происходит при непосредственном участии транспортера глюкозы GLUT1, который экспрессируется инсулином. Как видно в табл. 4, сердца интактных жи-

вотных потребляли глюкозы на 1 мм рт. ст. в количествах, сопоставимых с данными литературы [9]. Вместе с тем, интоксикация изониазидом дозозависимо увеличивала утилизацию глюкозы сердцами: во II группе на 21,5%, в III группе на 49,5%, а в IV группе на 58,3% больше, чем в контроле. Изониазид многократно увеличивал выделение пирувата в коронарный проток, свидетельствуя о дисфункции митохондрий и нарушении трансформации пирувата в ацетил-КоА и затруднении его включения в цикл трикарбоновых кислот.

Таким образом, результаты экспериментов, выполненных на изолированных сердцах животных, показали, что изониазид оказывает дозозависимое угнетение сократительной функции миокарда, нарушает энергетическое обеспечение сократимости, вызывает деструкцию мембран кардиомиоцитов. Не исключено, что немаловажную роль в повреждении сердца изониазидом играет индуцируемая им гипоксия. Поэтому на следующем этапе мы попытались оценить патогенетическую значимость гипоксии в формировании изониазидовой кардиодепрессии, используя 15-минутную перфузию раствором Кребса-Хензелайта с уменьшенным в нем в 4 раза напряжением кислорода. Такая нагрузка позволяла оценить роль гипоксии и активации процессов свободно-радикального окисления в развитии кардиодепрессии при длительном приеме изониазида.

Дефицит кислорода и глюкозы вызывал значительные изменения сократимости изолированных сердец даже интактных животных. Уровень систолического давления к 15-й минуте перфузии в контрольной группе уменьшился на 56%, диастолическое увеличивалось в 3,6 раза,  $dp/dt$  и  $-dp/dt$  составляли 29% и 33% исходных значений. Сердца животных, получавших изониазид, оказались более чувствительными к гипоксии. Такие изменения закономерно приводят к уменьшению количества и скорости образования мостиков между актиновыми и миозиновыми нитями, следовательно, снижению силы и скорости сокращения. Одновременно происходит формирование неразмыкающихся связей между некоторыми молекулами актина и миозина, приводящее к нарушению перемещения нитей в саркомере и возникновению контрактур. По мере увеличения количества контрактур снижается растяжимость миокарда, что затрудняет наполнение сердца кровью в период диастолы.

В наших опытах это проявлялось устойчивым ростом диастолического давления в левом желудочке, которое во II, III и IV группах увеличивалось в 1,6; 1,6 и 2,1 раза по отношению к контролю, а после 20-минутной реоксигенации оказывалось выше исходного в 1,1; 1,3 и 1,9 раза, что является признаком сохранявшихся контрактур миокарда, которые не уменьшались даже после восстановления исходного напряже-

ния кислорода в перфузате. Реоксигенация исходным раствором, насыщенным карбогеном, способствовала восстановлению показателей сократимости миокарда, что объясняется вымыванием при реперфузии из него метаболитов, ранее снижавших сократимость, однако эти показатели не достигали исходных значений, потому что восстановление оксигенации сердца приводит к резкому увеличению образования в кардиомиоцитах активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов.

При гипоксии и реоксигенации происходит повреждение мембран кардиомиоцитов продуктами свободно-радикального окисления, и возрастает поступление в кардиомиоциты кальция, значительная часть которого накапливается в митохондриях в виде комплекса с фосфатами и липидами и разобщает процессы окисления и фосфорилирования. Развиваемое левым желудочком давление во II, III и IV группах было ниже исходного на 7%, 20% и 24% соответственно. Более значительно изменялись скоростные показатели. Так, скорости сокращения и расслабления левого желудочка составляли во II группе 32% и 33%, в III группе 35% и 24%, в IV группе 38% и 28,5% исходных значений. После реоксигенации скорость сокращения во II группе достигали 77% исходных значений, в III группе 83%, в IV группе 92%, а расслабления 59%, 72% и 79% соответственно.

Таким образом, при гипоксической перфузии сердца установлено, что механизмы расслабления миокарда являются более уязвимыми. Косвенным свидетельством гипоксических и реоксигенационных повреждений кардиомиоцитов явилось увеличение выхода в проток пирувата и АсАТ во всех группах. Однако выраженность этих изменений оказалась достоверно выше в группах животных, получавших изониазид. Кроме того, длительное введение препарата нарушало биоэнергетику сердца, о чем свидетельствовало увеличение в 1,5 раза потребления глюкозы на единицу выполняемой функции и повышенное содержание в коронарном протоке пирувата, что указывало на разобщение окисления с фосфорилированием, а в конечном итоге — на митохондриальную дисфункцию. Гипоксическая перфузия снижала сократимость миокарда во всех сериях опытов, что проявлялось уменьшением систолического и развиваемого, а также ростом диастолического давления. Это свидетельствовало о формировании гипоксических контрактур и повышенной чувствительности сердец к гипоксии.

На фоне длительного приема препарата отмечалось снижение активности прооксидантной системы (снижение вспышки) и некоторая активация антиоксидантной системы (увеличение светосуммы), что характерно только для группы животных, получавших изониазид в дозе 15 мг/кг. При увеличении дозы вводимого препарата выявлялась интенсификация про-

цессов свободно-радикального окисления. Наиболее мощный дисбаланс антиоксидантной и прооксидантной системы наблюдался в группе животных, получавших изониазид в дозе 75 мг/кг.

Таблица 5

Показатели хемилюминесценции плазмы и крови крыс на фоне приема изониазида, Me (LQ; HQ)

Table 5

Indicators of chemiluminescence of blood and plasma of rats on the background of intake of isoniazid, Me (LQ; HQ)

Parameters	Groups			
	I (n = 30)	II (n = 30)	III (n = 30)	IV (n = 30)
Spontaneous luminosity, e	0,31 (0,30; 0,32)	0,29 (0,28; 0,30)	0,35 (0,31; 0,39)*^	0,46 (0,39; 0,53)*^
Flash, have, e.	2,4 (2,1; 2,7)	2,6 (1,9; 3,3)*	3,1 (2,7; 3,5)	4,6 (3,9; 5,3)*^#
Light sum of plasma, e.*min	0,35 (0,32; 0,37)	1,21 (1,20; 1,22)*	1,73 (0,71; 0,75)*^	2,43 (1,75; 3,11)*^
Sum light blood, e.*min (before incubation)	7,81 (7,50; 8,22)	9,13 (8,16; 10,10)*	9,24 (7,50; 10,98)*^	9,56 (7,70; 11,42)*^#
Sum light blood, e.*min (after incubation)	18,7 (16,3; 20,9)	21,4 (18,3; 24,5)*	24,7 (21,2; 28,1)*^	26,1 (24,8; 27,4)*^#

Примечание. Spontaneous luminosity, e — светосумма; Flash, have, e. — вспышка; Light sum of plasma, e.\*min — светосумма плазмы; Sum light blood, e.\*min (before incubation) — светосумма крови до инкубации; Sum light blood, e.\*min (after incubation) — светосумма крови после инкубации.

\* —  $p < 0,05$  по отношению к контролю; ^ —  $p < 0,05$  по отношению к группе II; # —  $p < 0,05$  по отношению к группе III по критерию Крускала-Уиллиса.

Note.  $p < 0.05$  compared to control; ^  $p < 0.05$  compared to group II; #  $p < 0.05$  relative to the group III elements Kruskal-Willis.

При исследовании железоиндуцированной хемилюминесценции плазмы значения вспышки по отношению к группе контроля возросли на 91%, спонтанной светимости — на 48%, а значения светосуммы увеличились более, чем в 7 раз. Такие изменения изучаемых показателей свидетельствуют об изменении соотношения активности прооксидантных веществ и антиоксидантных возможностей плазмы. Если в норме в организме процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы находятся в динамическом равновесии, то увеличение интенсивности свободно-радикальных процессов при длительном энтеральном введении изониазида сочеталось с уменьшением мощности антиоксидантной си-

стемы сыворотки крови экспериментальных животных. Это приводило к формированию тканевой (биоэнергетической) гипоксии [11].

Таблица 6

Содержание ВНСММ (у.е.) в плазме крови и на эритроцитах на фоне приема изониазида, Me (LQ; HQ)

Table 6

The contents LMMWS (e.) in blood plasma and erythrocytes in patients receiving isoniazid, Me (LQ; HQ)

Groups	LMMWS plasma	Erythrocyte LMMWS	The catabolic pool of plasma	The catabolic pool of red blood cells
I (n = 30)	5,07 (4,94; 5,16)	8,04 (8,10; 8,49)	0,32 (0,30; 0,34)	0,29 (0,21; 0,37)
II (n = 30)	7,04 (6,96; 7,17)*	9,36 (7,89; 9,22)*	0,57 (0,52; 0,62)*	0,43 (0,40; 0,46)*
III (n = 30)	7,91 (7,73; 8,16)*^	12,12 (11,84; 12,65)*^	0,64 (0,59; 0,69)*^	0,48 (0,41; 0,55)*^
IV (n = 30)	13,33 (13,19; 13,47)*^	16,67 (16,32; 16,86)*^#	0,78 (0,72; 0,84)*^#	0,69 (0,62; 0,76)*^#

Примечание. LMMWS plasma — ВНСММ плазмы крови; Erythrocyte LMMWS — ВНСММ эритроцитов; The catabolic pool of plasma — катаболический пул плазмы; The catabolic pool of red blood cells — катаболический пул эритроцитов. \* —  $p < 0,05$  по отношению к контролю; ^ —  $p < 0,05$  по отношению к группе II; # —  $p < 0,05$  по отношению к группе III по критерию Крускала-Уиллиса.

Note.  $p < 0.05$  compared to control; ^  $p < 0.05$  compared to group II; #  $p < 0.05$  relative to the group III elements Kruskal-Willis.

Снижение доставки кислорода к клетке и его утилизации формирует сложный многоступенчатый процесс, заключительным этапом которого является нарушение электронтранспортной функции терминального участка дыхательной цепи и, как следствие, — активация процессов свободно-радикального перекисного окисления липидов. Это происходит на фоне быстрого истощения активности ферментной и, особенно, низкомолекулярной антиоксидантных систем, что приводит к развитию окислительного стресса при длительном приеме изониазида. Активация процессов перекисного окисления липидов, в свою очередь, обуславливает изменение фосфолипидов мембран клеток, следствием чего является уменьшение текучести мембран, мембранного потенциала, увеличение их проницаемости для различных ионов. Описанные процессы у животных, длительно получавших изониазид, сопровождались нарушением целостности биологических мембран различных клеток, в том числе и кардиомиоцитов.

При исследовании эндогенной интоксикации было выявлено, что крысы II, III и IV групп по сравнению с группой контроля имели более выраженную эндо-

токсемию, оцениваемую по уровню ВНСММ, содержание которых постепенно возрастало с увеличением дозы вводимого препарата (табл. 6).

Возрастание этого показателя происходило преимущественно за счет токсинов, выявляемых на длинах волн 242 и 246 нм. Именно в этом спектре длин волн, по мнению М.Я. Малаховой [8], регистрируются вещества катаболического происхождения и ксенобиотики, а также продукты их метаболизма. Отдельные фракции ВНСММ обладают различной биологической активностью. Некоторые из них способны изменять проницаемость мембран и мембранный транспорт, нарушать тканевое дыхание, вызывать расстройство микроциркуляции. Названные эффекты могут сопровождаться хронической тканевой гипоксией при длительном приеме изониазида. Так, суммарное содержание ВНСММ в плазме крыс группы II увеличилось на 38%, а на эритроцитах — на 16%, в плазме III группы — на 56%, а на эритроцитах — на 50% относительно контроля. В группе IV данные показатели выросли соответственно в 2,6 и 2,1 раза.

Необходимо отметить, что увеличение содержания ВНСММ в плазме крови было вызвано в основном увеличением концентрации веществ катаболического спектра. Так, во II группе катаболический пул ВНСММ плазмы увеличился на 78%, в III группе — на 100%, а в IV группе — на 243%. Столь значительное нарастание параметров эндотоксемии в IV группе, вероятно, связано с тем, что изониазид, являясь ксенобиотиком, попадет в катаболический пул веществ, оказывающих токсическое действие, и увеличивает токсичность крови. Будучи гепатотоксичным соединением и уменьшая детоксикационную функцию печени, изониазид способствует еще большему нарастанию эндогенной интоксикации. Это имеет существенное значение при туберкулезном процессе, так как на фоне сниженной функции печени усиливается интоксикация продуктами жизнедеятельности микобактерий туберкулеза и распада собственных тканей организма.

Кроме того, программа экспериментов, направленных на изучение эндотоксемии при длительном приеме изониазида у крыс, включала исследование содержания олигопептидов, то есть веществ белковой природы, относящихся к группе ВНСММ с молекулярной массой не более 10–15 кД. Характерно, что в группах животных, получавших изониазид, отмечалось незначительное по отношению к контролю повышение содержания олигопептидов. При этом максимальные значения концентрации олигопептидов выявлялись в группе животных, получавших изониазид в дозе 30 и 75 мг/кг массы тела. Результаты этого раздела исследований позволяют утверждать, что эндотоксемия при длительном приеме изониазида связана с повышением уровня как веществ низкой и средней молекулярной массы, главным образом катаболического пула, так и олигопептидов.

## Заключение

Таким образом, длительное ежедневное энтеральное введение изониазида белым беспородным крысам-самцам приводит к развитию недостаточности кровообращения, максимально выраженной у животных, получавших препарат в дозе 75 мг/кг, что проявляется синдромом низкого сердечного выброса на фоне увеличения общего периферического сопротивления сосудов, а также индуцирует снижение вольтажа зубца R и изменение конечной части желудочкового комплекса ЭКГ, характерное для гипоксии миокарда. Установлено, что в основе низкого сердечного выброса при длительном энтеральном приеме изониазида лежит угнетение силовых и скоростных параметров сократимости миокарда, снижение его функциональных резервов, что обусловлено нарушением биоэнергетики, ингибированием  $Ca^{2+}$ -насоса саркоплазматического ретикулума, деструкцией мембран кардиомиоцитов. Определенный вклад в развитие кардиодепрессии при длительном энтеральном введении изониазида вносит коронарораспазм и повышение чувствительности миокарда к экзогенным катехоламинам, что сопровождается снижением константы диссоциации комплекса «адреналин-адренорецептор» в 1,5 раза. Длительное энтеральное введение изониазида индуцирует дозозависимую интенсификацию процессов свободно-радикального окисления на фоне изменения соотношения активности про- и антиоксидантной системы и формированию эндотоксемии как возможного патогенетического фактора кардиодепрессии, а наибольшим кардиотоксическим эффектом обладает не сам изониазид, а его метаболиты и другие продукты метаболизма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Глобальные отчеты ВОЗ по туберкулезу, формирование и интерпретация. Туберкулез и болезни легких. 2017; 95(5): 7-16.
2. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Туберкулез и болезни легких. 2017; 95(6): 9-20.
3. Галкин В.Б., Стерликов С.А., Баласанянц Г.С., Яблонский Б.К. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Туберкулез и болезни легких. 2017; 95(3): 5-12.
4. Степанова Н.А., Стрельцов Е.Н., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты основного ряда. Туберкулез и болезни легких. 2016; 95(5): 42-5.
5. Иванова Д.А., Борисов С.В., Рыжов А.М., Иванушкина Т.И. Частота и риск развития тяжелых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом. Туберкулез и болезни легких. 2012; 91(12): 15-22.
6. Лысов А.В., Мордык А.В., Затворницкий В.А., Кондря А.В. О побочных нейротоксических реакциях химиотерапии туберкулеза. Проблемы туберкулеза. 2006; 9: 45-8.
7. Fallen E.T., Elliott W.G., Gorlin R. Apparatus for study of ventricular function and metabolism in the isolated rat. J. Appl. Physiol. 1967; 22(4): 836-9.
8. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме. Эфферентная терапия. 2000; 6(4): 3-14.
9. Долгих В.Т. Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере. Омск: ОГМА, 2002: 203.
10. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуальных режимах химиотерапии. М., 2004: 224.
11. Лукьянова Л.Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2004; 2: 2-11.

## REFERENCES

1. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Global tuberculosis reports by WHO, complication and interpretation. Tuberculosis and Lung Diseases = Tuberculez i bolezni legkikh. 2017; 95(5): 7-16. (In Russ)
2. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in who regions, countries of the world and the Russian Federation. Tuberculosis and Lung Diseases = Tuberculez i bolezni legkikh. 2017; 95(6): 9-20. (In Russ)
3. Galkin V.B., Sterlikov S.A., Balasanyants G.S., Yablonsky P.K. Changes in the prevalence of drug resistant tuberculosis. Tuberculosis and Lung Diseases = Tuberculez i bolezni legkikh. 2017; 95(3): 5-12. (In Russ)
4. Stepanova N.A., Streltsova E.N., Galimzyanov Kh.M., Kantemirova B.I. Adverse reactions to first line anti-tuberculosis drugs. Tuberculosis and Lung Diseases = Tuberculez i bolezni legkikh. 2016; 94(5): 42-5 (In Russ)
5. Ivanova D.A., Borisov S.T., Ryzhov A.M., Ivanushkina T.N. Frequency and risk of severe adverse development in the treatment of new tuberculosis patients. Tuberculosis and Lung Diseases = Tuberculez i bolezni legkikh. 2012; 12: 15-22 (In Russ)
6. Lysov A.V., Mordyk A.B., Zatzvornitskiy V.A., Kondrya A.V. Adverse neurotoxic reactions chemotherapy of tuberculosis. Problemy tuberculoza. 2006; 9: 45-8 (In Russ)
7. Fallen E.T., Elliott W.G., Gorlin R. Apparatus for study of ventricular function and metabolism in the isolated rat. J. Appl. Physiol. 1967; 22(4): 836-9.
8. Malakhova M.Ya. Endogenous intoxication as a reflection of the compensatory adjustment of metabolic processes in the body. Efferentnaya terapiya. 2000; 6(4): 3-14. (In Russ)
9. Dolgikh V.T. The damage and protecting the heart in acute fatal blood loss. Omsk; 2002: 203 (In Russ)
10. Mishin V.Yu., Chukanov V.I., Grigor'ev Yu.G. Side effects of anti-TB drugs in the standard and individual regimens. M.: 2004: 224 (In Russ)
11. Lukyanova L.D. The role of bioenergy disorders in the pathogenesis of hypoxia. Patologicheskaya fiziologiya i experimental'naya terapiya. 2004; 2: 2-11 (In Russ)

## Авторы

Гриценко Николай Сергеевич

К.м.н., ассистент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии

greet@mail.ru

Долгих Владимир Терентьевич

Д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патофизиологии, клинической патофизиологии

prof\_dolgih@mail.ru

Корпачева Ольга Валентиновна

Д.м.н., профессор кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии

olgkor@mail.ru

Золотов Александр Николаевич

К.м.н., старший преподаватель кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии

azolotov@mail.ru

Пальянов Сергей Владимирович

К.м.н., доцент кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии

vetadent@bk.ru

Омский государственный медицинский университет  
Российская Федерация, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д.  
12

## Authors

Nikolay S. Gritsenko

M.D., Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Pathophysiology, Clinical Pathophysiology Department

greet@mail.ru

Vladimir T. Dolgikh

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, the Honoured Scientist of the Russian Federation, the Head of Pathophysiology, Clinical Pathophysiology Department

prof\_dolgih@mail.ru

Olga V. Korpacheva

M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor of the Pathophysiology, Clinical Pathophysiology Department

olgkor@mail.ru

Aleksandr N. Zolotov

M. D., Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the Pathophysiology, Clinical Pathophysiology Department

azolotov@mail.ru

Sergey V. Pal,yanov

M. D., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Pathophysiology, Clinical Pathophysiology Department

vetadent@bk.ru

Omsk State Medical University

12, ul. Lenina, Omsk, 644099, Russian Federation