

УДК 615.281 :573.7

# ВЛИЯНИЕ ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИХ РИТМОВ НА ТОКСИЧНОСТЬ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРЕПАРАТА «ИЗОНИАЗИД» В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

К.И. Усов<sup>1,2</sup>, Т.А. Гуськова<sup>3</sup>, Г.Г. Юшков<sup>1</sup>,  
А.В. Машанов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ Биофизики, лаборатория токсикологических испытаний и исследований ИЛЦ ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет», 665835, г. Ангарск, Российская Федерация

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра фармакологии, 664003, г. Иркутск, Российская Федерация

<sup>3</sup>Некоммерческое партнерство содействия здравоохранению «Научный центр контроля качества», 115191, г. Москва, Российская Федерация

Статья содержит результаты экспериментальных хронотоксикологических исследований противотуберкулезного препарата «Изониазид», позволившие установить факт снижения токсичности при введении препарата в вечернее время суток.

**Ключевые слова:** противотуберкулезный препарат, изониазид, хронобиология, хронобиологические ритмы, рациональная химиотерапия, экспериментальные исследования.

**Введение.** Согласно классификации Международного союза по борьбе с туберкулезом препарат «Изониазид» относится к препаратам первого ряда и является наиболее эффективным в лечении различных форм туберкулеза [9], но наряду с этим применение препарата сопряжено с возможностью возникновения побочных реакций, в том числе токсического характера (нейро-, гепато-, нефро-, кардиотоксичность и др.) [1, 5, 6, 16]. Эти побочные реакции напрямую отражаются на состоянии соматического и психического здоровья человека, находящегося как на этапе химиотерапии, так и после завершения курса (курсов) лечения данным препаратом. В некоторых случаях наличие побочных реакций, возникающих при приеме противотуберкулезных препаратов, отрицательно влияет на принцип непрерывности организации химиотерапии туберкулеза и зачастую приводит к ее срыву, что провоцирует микобактерии к развитию лекарственной резистентности [10].

Известно, что действие лекарственного вещества на организм отличается высокой вариабельностью и зависит от множества как внутренних, так и внешних факторов. Одним из наиболее ярких, влияющих на выраженность фармакологического эффекта, выступает фактор времени суток [14]. При разработке рациональных, оптимальных программ лекарственной терапии важен и хронотоксикологический подход, с применением которого возможно значительно снизить токсичность препаратов и тем самым повысить избирательность терапевтического действия [3]. Наиболее значимыми для лекарственной токсикологии являются суточные или циркадные ритмы. Еще в 1931 г., Адсен с соавторами в опытах на мышах доказали, что судорожная активность инсулина в вечерние часы значительно ниже, чем в дневные. Зависимость токсичности от времени отмечена для ряда нестероидных противовоспалительных, противоопухолевых препаратов, влияющих на гуморальную регуляцию [2].

**Усов Константин Ильич (Usov Konstantin Illich)**, кандидат биологических наук, доцент, заведующий лабораторией токсикологических испытаний и исследований ИЛЦ НИИ Биофизики, ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет», 665830, Иркутская область, г. Ангарск, konstausov@yandex.ru

**Гуськова Татьяна Анатольевна (Guskova Tatijana Anatolievna)**, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель Председателя Всероссийской общественной организации токсикологов, Некоммерческое партнерство содействия здравоохранению «Научный центр контроля качества», tagus@rambler.ru

**Юшков Геннадий Георгиевич (Jushkov Gennadij Georgievich)**, кандидат медицинских наук, доцент, научный сотрудник лаборатории токсикологических испытаний и исследований ИЛЦ НИИ Биофизики, ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет», prof\_ushkov@mail.ru;

**Машанов Антон Владимирович (Mashanov Anton Vladimirovich)**, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории токсикологических испытаний и исследований ИЛЦ НИИ Биофизики, ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет», mashan\_rip@mail.ru.

*Цель работы* – оценить клинику острого отравления и продолжительность жизни крыс, изучить кумуляцию противотуберкулезного препарата «Изониазид» (производства ОАО «Фармасинтез», г. Иркутск) при введении в утренние и вечерние часы.

**Материалы и методы исследования.** В соответствии с действующими нормативными документами и методическими рекомендациями, принятыми на территории РФ для проведения экспериментальных токсикологических исследований, а также на основе многолетнего экспериментального опыта сотрудников лаборатории токсикологических испытаний и исследований ИЛЦ НИИ Биофизики ФГБОУ ВО «АнГТУ» по изучению противотуберкулезных препаратов, в качестве экспериментально-биологической модели были выбраны белые нелинейные крысы (самцы, самки) [11, 12, 15]. Критериями включения животных в эксперимент являлись: заключение Службы ветеринарии Иркутской области, отсутствие видимых проявлений заболеваний, однородность по массе тела, в ряде случаев – по анализу периферической крови и некоторым другим показателям в соответствии с принятыми в лаборатории стандартными операционными процедурами и паспортом состояния лабораторных животных. Все животные содержались в условиях специализированной экспериментально-биологической клиники (вивария) (ветеринарное удостоверение 238 № 0019713).

Эксперименты были проведены в соответствии с этическими требованиями по работе с экспериментальными животными, изложенными в следующих нормативно-правовых документах: «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных»

(приложение к приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г.) [7], «Правила лабораторной практики» (приложение к приказу МЗ РФ № 708н от 23.08.2010 г.) [8] и разрешены локальным этическим комитетом.

Параметры острой токсичности устанавливали по методу Кербера [4], на белых крысах массой тела 180-200 г. Рандомизацию животных на группы проводили по принципу диапазона доз и полу. Было сформировано 10 групп животных для введения в 10 ч 00 мин утра и 10 групп животных для введения в 22 ч 00 мин вечера. Каждая группа состояла из 12 крыс ( $n = 6$  М,  $n = 6$  F) и представляла отдельную серию эксперимента.

Препарат «Изониазид®» (форма выпуска: таблетки, 0,3 г) испытывали в дозах 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000 мг/кг с шагом наращивания дозы на 100 мг. Животным вводили препарат однократно, внутрижелудочно в виде суспензии с дистиллированной водой с помощью металлического атравматичного зонда. Перед введением препарата оболочка таблеток убиралась, ядро растиралось в ступке. Однократный объем вводимой суспензии для крыс не превышал 5 мл [13]. Наблюдение за животными вели в течение 14 суток [12].

При изучении кумуляции животным ежедневно, внутрижелудочно вводили  $1/5$  от  $DL_{50}$ ,  $1/10$  от  $DL_{50}$  для препарата «Изониазид®». Для каждой из доз препарата была сформирована одна подопытная группа животных ( $n = 10$  М,  $n = 10$  F) – введение в 10 ч 00 мин утра, и вторая подопытная группа ( $n = 10$  М,  $n = 10$  F) – введение в 22 ч 00 мин вечера. Наряду с подопытными группами были сформированы контрольные группы (вводили воду в эквивалентном объеме) и группа интактных жи-

Таблица 1

Среднесмертельные и смертельные дозы препарата «Изониазид»

Время введения препарата «Изониазид»	$DL_{50}$ , мг/кг		$DL_{100}$ , мг/кг	
	Крысы М	Крысы F	Крысы М	Крысы F
10 ч 00 мин утра	1667 ± 49	1683 ± 49	1800	1800
22 ч 00 мин вечера	1800 ± 28	1800 ± 28	1900	1900
Коэффициент достоверности (t)	2,36	2,07		

вотных. Все эксперименты проведены в зимний период.

**Результаты и обсуждение.** Полученные данные токсикометрии острого отравления при введении препарата «Изониазид» в утренние и вечерние часы суток приведены в таблице 1.

При сравнении установленных величин  $DL_{50}$ , приведенных в таблице 1, критерий  $t$  (коэффициент достоверности) более или равен 2 ( $t \geq 2$ ), что соответствует вероятности безошибочного прогноза  $P$ , равному или более 95 % ( $P \geq 95$  %), следовательно разность можно считать статистически достоверной. Процентное повышение  $DL_{50}$  при введении в 22 ч 00 мин от  $DL_{50}$  при введении препарата в 10 ч 00 мин для крыс-М составило 8 %, для крыс-F – 7 %. Из данных, представленных в таблице 1, следует, что при введении препарата «Изониазид» в вечернее время суток величина  $DL_{100}$ , характерная для введения в утренние часы, сместилась в сторону  $DL_{50}$ , что свидетельствует о лучшей переносимости препарата в вечернее время суток и о достоверности факта хронотоксичности препарата «Изониазид» в условиях однократного перорального введения.

Полученные достоверные данные влияния хронобиологических ритмов на среднюю продолжительность жизни крыс после введения препарата «Изониазид» в дозах  $DL_{50}$  и  $DL_{100}$  представлены в таблице 2.

Гибель животных в утренние часы наступала быстрее, чем при введении препарата в вечерние часы. В целом в клинической картине острого отравления преобладали признаки расстройства функций нервной системы, свя-

занного, по-видимому, с тем, что препарат хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Симптоматика проявлялась двумя фазами: фаза двигательного торможения (первая фаза) сопровождалась снижением двигательной активности, «замиранием» животных, заторможенной реакцией на свет, звук (продолжительность фазы – 15-40 мин в зависимости от вводимой дозы); фаза двигательного возбуждения, эпистатуса (вторая фаза) возникала вследствие снижения синтеза тормозного нейромедиатора ГАМК путем ингибирования пиридоксальфосфат-зависимого фермента декарбоксилазы глутаминовой кислоты [17] и характеризовалась повышением рефлекторной возбудимости на свет, звук, развитием преимущественно клонических судорог, максимальная продолжительность фазы – 70 мин (при введении в 10 ч 00 мин) и 90 мин (при введении в 22 ч 00 мин). Гибель животных наступала, как правило, на 1-е сутки, и именно в состоянии эпистатуса на 2-4 судорожный припадок. Выжившие животные в течение первых часов после воздействия постепенно выходили из состояния визуально определяемой интоксикации и к 3-м суткам внешне не отличались от контроля, не отказывались от воды и корма. На вскрытии павших животных – значительные гемодинамические расстройства, полнокровие внутренних органов, геморрагии в легких, отеочность тканей, в том числе головного мозга. У двух павших животных (1М, 1F) при введении препарата в дозе 1700 мг/кг в 22 ч 00 мин диагностирован парез желудка.

Таблица 2

**Средняя продолжительность жизни крыс после однократного введения препарата «Изониазид» в дозах  $DL_{50}$  и  $DL_{100}$**

Время введения препарата «Изониазид»	Средняя продолжительность жизни крыс (в минутах)			
	$DL_{50}$ , мг/кг		$DL_{100}$ , мг/кг	
	Крысы М	Крысы F	Крысы М	Крысы F
10 ч 00 мин утра	29 ± 4	33 ± 5	25 ± 5	25 ± 2
22 ч 00 мин вечера	56 ± 7	55 ± 7	36 ± 2	38 ± 5
Коэффициент достоверности (t)	3,38	2,56	3,05	2,41

Таблица 3

**Динамика летальности крыс при ежедневном пероральном применении препарата «Изониазид» в течение 5 дней с последующим определением  $DL_{50}$  (n = 10)**

Время введения препарата, пол крыс	Длительность введения препарата – 5 дней			Однократное введение препарата после 5-дневного применения	
	Доза препарата в сутки	Суммарная доза препарата	Летальность крыс	$DL_{50}$ на 7-е сутки от начала эксперимента	Летальность крыс
10 ч 00 мин утра, М	1/5 от $DL_{50}$	1667 мг/кг	0/10	1667 мг/кг (1400÷1900)	9/10
10 ч 00 мин утра, F	1/5 от $DL_{50}$	1683 мг/кг	0/10	1683 мг/кг (1400÷1900)	10/10
22 ч 00 мин вечера, М	1/5 от $DL_{50}$	1800 мг/кг	0/10	1800 мг/кг (1700÷1867)	8/10
22 ч 00 мин вечера, F	1/5 от $DL_{50}$	1800 мг/кг	0/10	1800 мг/кг (1700÷1867)	8/10

Результаты по изучению кумуляции препарата «Изониазид» при введении в утренние и вечерние часы суток представлены в таблице 3.

Признаков интоксикации при введении препарата в дозе 1/5 от  $DL_{50}$  (в течение 5 суток) и 1/10 от  $DL_{50}$  (в течение 10 суток) визуально не обнаружено: животные свободно перемещались в клетке; цианоз, судороги, патологические выделения из естественных отверстий, пальпаторно определяемые уплотнения отсутствовали; рефлексы живые, шерсть блестящая, опрятная; зубы сохранены, молочные железы самок без особенностей. Как видно из данных таблиц 3 и 4, введение препарата «Изониазид» в дозах 1/5 от  $DL_{50}$  и 1/10 от  $DL_{50}$  не вызывало летальности по окончании введения, а также через сутки по окончании срока ежедневного введения. Показатели  $DL_{50}$  при однократном введении изониазида в возрастающих дозах после 5-ти или 10-дневного применения препарата в дозах 1/5 от  $DL_{50}$  и 1/10 от  $DL_{50}$  не отличались от показателей, полученных при оценке острой токсичности изониазида на интактных животных (табл.1). Однако четко прослеживается различие в показателях острой токсичности при введении препарата в разное время суток. Так, введение изониазида в дозе  $DL_{50}$  животным, ранее

ежедневно получавшим препарат в течение 5 суток в дозе 1/5 от  $DL_{50}$ , приводило к летальности 90-100 % крыс при введении в утренние часы и к летальности 80 % крыс при введении в вечернее время. Однократное введение изониазида экспериментальным группам крыс в возрастающих дозах после ежедневного применения препарата в течение 10 суток в дозе 1/10 от  $DL_{50}$  приводило к более низкой летальности при введении препарата в вечернее время суток (50 %), чем в утренние часы (70 %), что свидетельствует о меньшей токсичности изониазида при введении крысам в вечернее время.

Средняя продолжительность жизни после введения  $DL_{50}$  животным, получавшим в течение 5 суток 1/5 от  $DL_{50}$  и в течение 10 суток 1/10 от  $DL_{50}$ , также была выше при введении препарата в вечернее время суток (табл. 5).

Клиническая картина интоксикации развивалась однотипно, как и при однократном введении в эксперименте по установлению параметров токсичности, гибель животных наступала в состоянии эпистатуса в утренние часы быстрее, чем при введении препарата в вечернее время суток.

**Заключение.** Таким образом, полученные данные свидетельствуют о влиянии хронобио-

Таблица 4

**Динамика летальности крыс при ежедневном пероральном применении препарата «Изониазид» в течение 10 дней с последующим определением  $DL_{50}$  (n = 10)**

Время введения препарата, пол крыс	Длительность введения препарата - 10 дней			Однократное введение препарата после 10-дневного применения	
	Доза препарата в сутки	Суммарная доза препарата	Летальность крыс	$DL_{50}$ на 12-е сутки от начала эксперимента	Летальность крыс
10 ч 00 мин утра, М	1/10 от $DL_{50}$	1667 мг/кг	0/10	1667 мг/кг (1400÷1900)	7/10
10 ч 00 мин утра, F	1/10 от $DL_{50}$	1683 мг/кг	0/10	1683 мг/кг (1400÷1900)	7/10
22 ч 00 мин вечера, М	1/10 от $DL_{50}$	1800 мг/кг	0/10	1800 мг/кг (1700÷1867)	5/10
22 ч 00 мин вечера, F	1/10 от $DL_{50}$	1800 мг/кг	0/10	1800 мг/кг (1700÷1867)	5/10

Таблица 5

**Средняя продолжительность жизни крыс после введения  $DL_{50}$  препарата «Изониазид» предварительно получавших ежедневно 1/5 от  $DL_{50}$  и 1/10 от  $DL_{50}$  (n = 10)**

Время введения препарата «Изониазид»	Средняя продолжительность жизни крыс (в минутах)			
	Группа животных получавших 1/5 от $DL_{50}$		Группа животных получавших 1/10 от $DL_{50}$	
	Крысы М	Крысы F	Крысы М	Крысы F
10 ч 00 мин утра	32 ± 3	27 ± 2	34 ± 3	31 ± 3
22 ч 00 мин вечера	50 ± 2	43 ± 4	51 ± 2	47 ± 4
Коэффициент достоверности (t)	5,00	3,60	4,72	3,20

логических факторов на токсичность изониазида при пероральном применении крысам. При введении препарата в вечерние часы токсичность его достоверно ниже, чем при введе-

нии в утреннее время. Установленный факт может быть использован при формировании рациональной программы химиотерапии туберкулеза с использованием изониазида.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гриценко Н.С., Долгих В.Т. Нарушение сократимости и метаболизма миокарда при длительном приеме изониазида. // Сибирский медицинский журнал. 2009; 5: 79-82.
2. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. Москва: ИД «Русский врач»; 2003.
3. Лесная Н.А. Хронотоксикология некоторых алкилирующих агентов. Российский биотерапевтический журнал. 2003; 1: 30-31.
4. Лойт А.О., Савченко М.Ф. Профилактическая токсикология: руководство для токсикологов-экспериментаторов. Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та; 1996.
5. Лоншакова К.С., Абгалдаева Е.А., Ажунова Т.А., Убашеев И.О., Разуваева Я.Г., Мондодоев А.Г. Нефрозащитное действие фитозектракта «Нефрофит» при введении комплекса противотуберкулезных препаратов в эксперименте. Сибирский медицинский журнал. 2007; 1: 82-85.
6. Можкина Г.Н., Елистратова Н.А. Способ снижения нейротоксичности изониазида в эксперименте. Патент РФ, № 2574027; 2016.
7. О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных: приказ МЗ СССР от 12 августа 1977 г. № 755. Available at: URL: [http://www.lawrussia.ru/texts/legal\\_822/doc822a409x272.htm](http://www.lawrussia.ru/texts/legal_822/doc822a409x272.htm).
8. Об утверждении правил лабораторной практики: приказ министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н. Available at: <http://www.old.soramn.ru/getres.php3?resid=15&reslocale=RU&resgroup=5>.
9. Павлюченкова Н.А., Крикова А.В., Мякишева Т.В., Сахаритова Е.А. Сравнительный анализ назначений противотуберкулезных препаратов в стационарах медицинских организаций гражданского и пенитенциарного секторов Смоленской области. Туберкулез и болезни легких. 2015; 5: 132-133.
10. Паролина Л.Е., Морозова Т.И., Отпущенникова О.Н., Разина А.Ю., Докторова Н.П. Клиническая эффективность лечения туберкулеза легких при множественной лекарственной устойчивости возбудителя. Туберкулез и болезни легких. 2015; 5: 138-139.
11. РД 64-126-91 «Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP)». Москва; 1991.
12. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Москва: Гриф и К; 2012.
13. Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шефтель В.О., Оникиенко Ф.А. Показатели нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте. Москва: Медицина; 1978.
14. Филиппова Г.Ф. Особенности временной организации суточных вариаций температуры тела лабораторных животных в эксперименте при применении производных ГОМК (оксибутират натрия). // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2013; 2: 58-60.
15. Усов К.И., Юшков Г.Г., Гущина А.А., Гушин А.С. О нецелесообразности применения собак в качестве экспериментально-биологической модели при доклиническом исследовании комбинированных препаратов, содержащих изониазид. Лабораторные животные как основа экспериментальной медицины: Материалы научно-практической конференции, посвященной 25-летию создания службы экспериментального биомедицинского моделирования. 29 октября 2009 г. Томск, 2009; 104-106.
16. Фещенко Ю.И., Черенько С.А., Мальцев В.И., Викторов А.П., Матвеева Е.В., Логвина И.А. и др. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза. // Украинский медицинский часопис. 2008; 3(65): 117-125.
17. Eyüboğlu T., Derinöz O. Rhabdomyolysis due to isoniazid poisoning resulting from the use of intramuscular pyridoxine. Turkish Journal of Pediatrics. 2013; 55: 328-330.

## REFERENCES:

1. Gritsenko N.S., Dolgikh V.T. Infringement of contractility and a metabolism of a myocardium in long reception of isoniazid. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2009; 5: 79-82 (in Russian).
2. Gus'kova T.A. Toxicology of drugs. Moscow: ID «Russkiy vrach»; 2003 (in Russian).
3. Lesnaya N.A. Chronotoxicology of some alkylating agents. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal. 2003; 1: 30-31 (in Russian).
4. Loyt A.O., Savchenkov M.F. Preventive toxicology. Irkutsk; 1996 (in Russian).
5. Lonshakova K.S., Abgaldaeva E.A., Azhunova T.A., Ubashchev I.O., Razuvaeva Ya.G., Mondodoev A.G. Nephroprotective effect of phytoextract «Nephrophyt» of a complex of antituberculous preparations in experiment. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2007; 1: 82-85 (in Russian).
6. Mzhokina G.N., Elistratova N.A. A method for reducing the neurotoxicity of isoniazid in the experiment. Patent RF, № 2574027; 2016 (in Russian).
7. On measures on further improvement of the organizational forms of work with the use of experimental animals. Available at: [http://www.lawrussia.ru/texts/legal\\_822/doc822a409x272.htm](http://www.lawrussia.ru/texts/legal_822/doc822a409x272.htm) (accessed 28 February 2015) (in Russian).
8. Approval of the rules of good laboratory practice. Available at: <http://www.old.soramn.ru/getres.php3?resid=15&reslocale=RU&resgroup=5> (accessed 28 February 2015) (in Russian).
9. Pavlyuchenkova N.A., Krikova A.V., Myakishcheva T.V., Sakharitova E.A. Comparative analysis of tuberculosis drugs prescription in in-patient departments of civilian and penitentiary sectors of Smolensk region. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2015; 5: 132-133 (in Russian).
10. Parolina L.E., Morozova T.I., Otpushchennikova O.N., Razina A.Yu., Doktorova N.P. Clinical efficiency of pulmonary tuberculosis treatment with multiple resistance of mycobacteria. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2015; 5: 138-139 (in Russian).
11. RD 64-126-91. Terms of preclinical safety evaluation of pharmacological substances (GLP). Moscow; 1991 (in Russian).
12. Guidelines for pre-clinical trials of medicinal products. Part one. Moscow; 2012 (in Russian).
13. Trakhtenberg I.M., Sova R.E., Sheftel' V.O., Onikienko F.A. Performance standards in laboratory animals in toxicological experiment. Moscow; 1978 (in Russian).
14. Filippova G.F. Features of time regulations of laboratory animal bodies' temperature change in experiment with gammaoxybutanoic acid derivatives (sodium oxybutyrate). Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki. 2013; 2: 58-60 (in Russian).
15. Usov K.I., Yushkov G.G., Gushchina A.A., Gushchin A.S. On the inappropriate use of dogs as an experimental biological model for pre-clinical study of combined preparations containing isoniazid. In: Laboratory animals as the basis of experimental medicine: mat. Scient. Conf., dedicated to the 25th anniversary of the establishment of the pilot service for biomedical modeling. Tomsk; 2009 (in Russian).
16. Feshchenko Yu.I., Cheren'ko S.A., Mal'tsev V.I., Viktorov A.P., Matveeva E.V., Logvina I.A. et al. Significance evaluation of the antituberculous drugs side effects in tuberculosis treatment. Ukrain'skiy medichniy chasopis. 2008; 3(65): 117-125 (in Russian).
17. Eyüboğlu T., Derinöz O. Rhabdomyolysis due to isoniazid poisoning resulting from the use of intramuscular pyridoxine. Turkish Journal of Pediatrics. 2013; 55: 328-330.

K.I. Usov<sup>1,2</sup>, T.A. Gus'kova<sup>3</sup>, G.G. Yushkov<sup>1</sup>, A.V. Mashanov<sup>1</sup>

## INFLUENCE OF CHRONOBIOLOGICAL RHYTHMS ON TOXICITY OF ANTI-TUBERCULOSIS DRUG «ISONIAZID» UNDER EXPERIMENTAL CONDITIONS

<sup>1</sup>Research Institute of Biophysics, Test Laboratory Center, Angarsk State Technical University, 665835, Angarsk, Russian Federation.

<sup>2</sup>Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, 664003, Irkutsk, Russian Federation.

<sup>3</sup>Non-profit Partnership of Assistance to Health Care «Scientific Center of Quality Control», 115191, Moscow, Russian Federation.

The article reports results of experimental chronic toxicological investigations into the anti-tuberculosis preparation ISONIAZID permitting to prove toxicity lowering at its administration in the evening time.

**Keywords:** anti-tuberculosis preparation, isoniazid, chronobiology, chronobiological rhythms, good chemotherapy, experimental study.

Материал поступил в редакцию 09.03.2016 г.