

УДК 615.28

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЖИВОТНЫХ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП К ИЗОНИАЗИДУ В УСЛОВИЯХ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

К.И. Усов^{1,2}, Т.А. Гуськова³, Г.Г. Юшков¹,
А.В. Машанов¹

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

²ФГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра фармакологии, 664003, г. Иркутск, Российская Федерация

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

Статья содержит результаты экспериментальных исследований чувствительности крыс разного хронологического возраста к противотуберкулезному препарату «Изониазид». Показана различная чувствительность крыс к изониазиду в зависимости от возраста.

Ключевые слова: противотуберкулезный препарат, изониазид, хронобиология, хронологический возраст, рациональная химиотерапия, экспериментальные исследования.

Введение. Туберкулез является одной из главных причин смертности от инфекционных заболеваний [1]. Ежегодно в мире от туберкулеза умирает 2-3 миллиона человек [4], а в развивающихся странах смертельные случаи, связанные с туберкулезом, составляют около 25 % от общего числа летальных исходов [20]. Туберкулезом заболевают во всех возрастных группах – от новорожденных до людей старческого возраста. Эпидемиологическая опасность остается высокой, особенно для детей [1,4,8]. Следует отметить, что сегодня заболеваемость туберкулезом пожилых людей в 2 раза, а смертность – в 3 раза выше, чем лиц молодого и среднего возраста [9].

Основным высокоэффективным синтетическим противотуберкулезным препаратом первого ряда уже более 60 лет остается «Изониазид» [19,20], однако наряду с этим применение препарата сопряжено с возможностью возникновения побочных реакций: токсическое поражение центральной и периферической нервной системы (энцефалопатия, интоксикационный психоз, генерализованные судороги, неврит зрительного

нерва, периферические нейропатии, мышечные подергивания), токсическое поражение печени; тошнота, рвота; стимуляция коры надпочечников (гинекомастия, дисменорея, кушингоид, повышение уровня глюкозы в крови, артериальная гипертония, легочная гипертензия, ишемия миокарда (у пожилых) [2,17,18]. Изониазид применяют фтизиатры в педиатрической, терапевтической, а также в геронтологической практике [19]. Каждый возрастной период человека характеризуется определенным функциональным состоянием органов и систем организма, что не может не влиять на их чувствительность к экзогенным веществам, в том числе к лекарственным препаратам [3,14]. Изучение безопасности и особенностей токсического действия изониазида и других противотуберкулезных препаратов с использованием экспериментально-биологических моделей разного хронологического возраста является актуальной задачей для лекарственной токсикологии и возрастной фармакологии, а также необходимым условием при оценке значения возраста – детерминирующего фактора действия, влияю-

Усов Константин Ильич (Usov Konstantin Ilich), 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 Tatjana 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_gpr@mail.ru

щего на эффекты лекарственных средств [12].

Хронологический (календарный, паспортный) возраст определяет уровень биологического развития организма с момента его рождения и исчисляется количеством полных прожитых лет по состоянию на текущую дату. Эквиваленты хронологического возраста крыс и человека по величинам истинной скорости роста массы тела определены [3,14], что позволяет экстраполировать на человека данные, полученные в эксперименте. Постнатальное развитие крыс делят на четыре периода: молочного кормления, полового созревания, репродуктивный и период выраженных старческих изменений [3,5].

Основным принципом дозирования при пероральном применении изониазида является расчет на килограмм веса человека без учета особенностей его хронологического возраста. Изониазид назначают взрослым и детям в суточной дозе 5-15 мг/кг ежедневно (в 1-3 приема) или по 15 мг/кг 2-3 раза в неделю, лечение длительное. Для профилактики туберкулеза изониазид применяют только внутрь по 5-15 мг/кг в сутки (в 1-2 приема) в течение 2 месяцев [7]. В большинство современных режимов фармакотерапии туберкулеза включен изониазид в дозе 10 мг/кг, 1 раз в сутки, при комбинации с другими противотуберкулезными препаратами [20], без учёта возраста пациента.

Цель работы: оценить клинику острого отравления и продолжительность жизни, изучить кумуляцию противотуберкулезного препарата «Изониазид» с последующим повторным установлением среднесмертельной дозы при введении его крысам разного хронологического возраста.

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 разного хронологического возраста (самцы, самки) [13,14]. 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 специа-

лизированной экспериментально-биологической клиники (вивария) (ветеринарное удостоверение 238 № 0019817).

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.) [10], «Правила лабораторной практики» (приложение к приказу МЗ РФ № 708н от 23.08.2010 г.) [11] и разрешены локальным этическим комитетом.

Параметры острой токсичности устанавливали по методу Кербера [6], на белых крысах, рандомизированных на три группы по хронологическому возрасту и массе тела: первая группа: неполовозрелые крысы (инфантильные), масса тела – 28-30 г; вторая группа: половозрелые крысы, масса тела – 180-200 г; третья группа: крысы старческого возраста (старые животные), масса тела – 360-400 г. Рандомизацию крыс на группы также проводили по принципу диапазона доз и полу. Каждая группа состояла из 12 крыс ($n = 6$ М, $n = 6$ F) и представляла отдельную серию эксперимента.

Препарат «Изониазид[®]» производства ОАО «Московское производственное химико-фармацевтическое объединение им. Н.А. Семашко», г. Москва (таблетки, 0,3 г) испытывали в дозах от 100 до 1800 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. Дозирование проводили по количеству активного вещества (изониазида) в таблетке. Перед введением препарата таблетки растирались в ступке. Однократный объем вводимой суспензии для крыс не превышал 5 мл [15]. Наблюдение за животными осуществлялось в течение 14 суток [14].

При изучении кумуляции животным ежесуточно, внутрижелудочно вводили $1/5$ от DL_{50} , $1/10$ от DL_{50} для препарата «Изониазид». Для каждой из доз препарата были сформированы подопытные группы животных ($n = 10$ М, $n = 10$ F), введение выполняли с 10 часов утра. Наряду с подопытными группами были сформированы контрольные группы (вводили воду в эквивалентном объеме) и группы интактных животных. Все эксперименты проведены в летний период в условиях строгого соблюдения параметров микроклимата в экспериментально-биологической клинике.

Результаты и обсуждение. Полученные данные токсикометрии острого отравления при введении препарата «Изониазид» неполовозрелым (инфантильным), половозрелым и старым интактным крысам и крысам, предварительно по-

лучавшим 1/5 (ежедневно, в течение 5 дней) и 1/10 (ежедневно, в течение 10 дней) от DL_{50} с установлением на 7-е и 12-е сутки, соответственно, среднесмертельных и смертельных доз изониазида, приведены в таблице 1.

При сравнении величин DL_{50} , приведенных в таблице 1, критерий t (коэффициент достоверности) оказался более или равен 2 ($t \geq 2$), что соответствует вероятности безошибочного прогноза P , более или равного 95 % ($P \geq 95$ %). Следовательно, выявленные различия можно считать статистически достоверными. Для интактных животных процентное повышение DL_{50} при введении изониазида неполовозрелым крысам от DL_{50} по

отношению к DL_{50} при введении изониазида старым крысам составило 33 % (самцы, самки), а половозрелых к старым – 61 %. Из данных, представленных в таблице 1, следует, что при введении препарата «Изониазид» старые крысы оказались достоверно более чувствительными к изониазиду, чем половозрелые и инфантильные крысы.

Величина DL_{100} , установленная при введении изониазида интактным старым крысам, сместилась в сторону DL_{50} , установленной для интактных половозрелых и инфантильных крыс, что также свидетельствует о лучшей переносимости изониазида половозрелыми и инфантильными

Таблица 1

Среднесмертельные и смертельные дозы препарата «Изониазид» у крыс разных возрастных групп

Возрастные группы крыс		DL_{50} , мг/кг		DL_{100} , мг/кг	
		самцы	самки	самцы	самки
I. Неполовозрелые (инфантильные)	а. Интактные	1017 ± 37	1067 ± 46	1300	1300
	б. Получавшие 1/5 от DL_{50} (7-е сутки)	1350 ± 43	1366 ± 38	1600	1600
	в. Получавшие 1/10 от DL_{50} (12-е сутки)	1217 ± 43	1250 ± 38	1500	1500
Коэффициент достоверности (t)	Ia-Iб (t = 5,9) Ia-Iв (t = 3,5) Iб-Iв (t = 2,2)	Ia-Iб (t = 5,0) Ia-Iв (t = 3,0) Iб-Iв (t = 2,2)			
II. Половозрелые	а. Интактные	1233 ± 43	1250 ± 38	1500	1500
	б. Получавшие 1/5 от DL_{50} (7-е сутки)	967 ± 48	983 ± 48	1300	1300
	в. Получавшие 1/10 от DL_{50} (12-е сутки)	1400 ± 43	1417 ± 43	1700	1700
Коэффициент достоверности (t)	IIa-IIб (t = 4,1) IIa-IIв (t = 2,6) IIб-IIв (t = 6,7)	IIa-IIб (t = 4,4) IIa-IIв (t = 2,9) IIб-IIв (t = 6,7)			
III. Старые	а. Интактные	767 ± 36	800 ± 36	1000	1000
	б. Получавшие 1/5 от DL_{50} (7-е сутки)	467 ± 36	450 ± 43	700	700
	в. Получавшие 1/10 от DL_{50} (12-е сутки)	917 ± 48	933 ± 48	1200	1200
Коэффициент достоверности (t)	IIIa-IIIб (t = 7,2) IIIa-IIIв (t = 2,5) IIIб-IIIв (t = 7,5)	IIIa-IIIб (t = 6,3) IIIa-IIIв (t = 2,2) IIIб-IIIв (t = 6,3)			
Коэффициент достоверности между возрастными группами (t)	Ia-IIa (t = 3,8) Ia-IIIa (t = 4,8) IIa-IIIa (t = 8,3)	Ia-IIa (t = 3,1) Ia-IIIa (t = 4,6) IIa-IIIa (t = 8,7)			
	Iб-IIб (t = 5,9) Iб-IIIб (t = 15,7) IIб-IIIб (t = 8,3)	Iб-IIб (t = 6,3) Iб-IIIб (t = 16,1) IIб-IIIб (t = 8,3)			
	Iв-IIв (t = 3,0) Iв-IIIв (t = 4,7) IIв-IIIв (t = 7,5)	Iв-IIв (t = 2,9) Iв-IIIв (t = 5,2) IIв-IIIв (t = 7,5)			

крысами и подтверждает факт влияния хронологического возраста на токсичность препарата «Изониазид» в условиях однократного перорального введения.

У половозрелых и старых крыс, получавших изониазид в дозе 1/5 от DL_{50} в течение 5 суток, установленная DL_{50} на 7-е сутки была достоверно ниже по сравнению с DL_{50} интактных крыс, а у неполовозрелых крыс – выше. Введение изониазида в дозе 1/10 от DL_{50} в течение 10 суток приводило к повышению DL_{50} , установленной на 12-е сутки от начала введения препарата во всех возрастных группах крыс, что свидетельствует о развитии толерантности (привыкания) к изониазиду при более длительном применении.

Межгрупповой анализ токсичности изониазида у разных возрастных групп крыс, позволяет сделать вывод о различной чувствительности крыс к воздействию изониазидом и представить ее в виде ряда возрастного усиления токсичности: половозрелые крысы < неполовозрелые (инфантильные) крысы < старые крысы. Полученные экспериментальные данные о влиянии хронологического возраста на среднюю продолжительность жизни интактных крыс после введения препарата «Изониазид» в дозах DL_{50} и DL_{100} представлены в таблице 2.

В то же время гибель в группах интактных неполовозрелых и половозрелых крыс наступала значительно быстрее, чем в группах старых интактных животных. В клинической картине острого отравления преобладали признаки расстройства функций нервной системы, связанного, по-видимому, с тем, что препарат хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. В симптоматике острого отравления было труд-

но дифференцировать фазы двигательного торможения и возбуждения, описанные нами ранее на половозрелых крысах [16]. В среднем через 50 минут после введения изониазида у старых крыс развивалось более мощное по силе проявление двигательного возбуждения, чем у половозрелых и неполовозрелых крыс, переходящее в эпистатус, который формировался, по-видимому, вследствие снижения синтеза тормозного нейромедиатора-ГАМК путем ингибирования пиридоксальфосфат-зависимого фермента декарбоксилазы глутаминовой кислоты [21] и характеризовался повышением рефлекторной возбудимости на свет, звук, развитием генерализованных клонико-тонических судорог. Максимальная продолжительность эпистатуса – 5 ч. У неполовозрелых крыс наблюдалось укорочение рефрактерного (скрытого) периода, двигательное возбуждение наступало в среднем через 30 минут и характеризовалось, в основном, развитием простых парциальных моторных припадков в виде клонических судорог, преимущественно передних конечностей и только в дозах, превышающих DL_{50} , развивались генерализованные клонико-тонические судороги, максимальная продолжительность эпистатуса – 2 ч. Первым, визуально определяемым симптомом приближения двигательного возбуждения у крыс было разведение пальцев передних и задних конечностей в стороны, появление этого симптома у крыс, как правило, свидетельствовало о наступлении судорог. Судороги и эпистатус развивались не у всех крыс, но носили дозозависимый характер. У неполовозрелых крыс судороги развивались в 10-30 % случаев, половозрелых – в 80-90 % и у старых крыс – в 90-100 % от общего количества живот-

Таблица 2

Средняя продолжительность жизни разных возрастных групп интактных крыс после однократного введения препарата «Изониазид» в дозах DL_{50} и DL_{100} . Срок наблюдения – 14 суток *

Возрастные группы	Средняя продолжительность жизни крыс (00:00 - часы, минуты)			
	DL_{50} , мг/кг		DL_{100} , мг/кг	
	самцы	самки	самцы	самки
I. Неполовозрелые крысы (инфантильные)	03:17 ± 10	02:48 ± 15	00:38 ± 7	00:41 ± 2
II. Половозрелые крысы	00:35 ± 5	00:37 ± 3	00:24 ± 2	00:27 ± 3
III. Старые крысы	09:18 ± 32	08:10 ± 25	00:55 ± 4	00:58 ± 5
Коэффициент достоверности между возрастными группами (t)	I-II (t = 14,7) I-III (t = 10,8) II-III (t = 16,1)	I-II (t = 8,9) I-III (t = 16,1) II-III (t = 18,3)	I-II (t = 2,0) I-III (t = 2,1) II-III (t = 6,5)	I-II (t = 3,9) I-III (t = 3,7) II-III (t = 5,3)

Примечание: * - Средняя продолжительность жизни погибших животных за время наблюдения.

ных в группе. Гибель животных наступала, как правило, на 1-е сутки, через 1,5-8 ч, и именно в состоянии эпистатуса на 2-3 судорожный припадок у неполовозрелых крыс, на 2-4 судорожный припадок у половозрелых крыс и на 6-8 судорожный припадок у старых крыс. 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, отечность тканей, в том числе головного мозга.

Таким образом, прослеживается большая чувствительность к изониазиду животных старшей возрастной группы.

Результаты изучения кумуляции препарата «Изониазид» при введении крысам различных возрастных групп представлены в таблице 3.

Признаков интоксикации при введении препарата в дозе 1/5 от DL₅₀ (в течение 5 суток) и 1/10 от DL₅₀ (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 (у не половозрелых и половозрелых) редкая

с темно-желтым оттенком (старые крысы); зубы белые, сохранены (у не половозрелых и половозрелых), зубы без признаков стирания (у половозрелых), большинство зубов сохранены, зубы имеют коричневый налет с признаками стирания режущей поверхности (старые крысы). Как видно из данных таблиц 3 и 4, введение препарата «Изониазид» в дозах 1/5 от DL₅₀ и 1/10 от DL₅₀ не сопровождалось летальностью по окончании введения, а также через сутки по окончании срока ежедневного введения. Величины DL₅₀ при однократном введении изониазида в возрастных группах после 5- или 10-дневного применения препарата в дозах 1/5 от DL₅₀ и 1/10 от DL₅₀ существенно отличались от таковых, полученных при оценке острой токсичности изониазида на интактных животных (табл.1). Четко прослеживается различие в показателях острой токсичности при введении препарата в возрастных группах крыс. Так, введение изониазида в дозе DL₅₀, установленной на интактных животных (табл. 1), ранее ежедневно получавшим препарат в течение 5 суток в дозе 1/5 от DL₅₀, сопровождалось выживаемостью 100 % неполовозрелых крыс и летальностью 90-100 % половозрелых и старых крыс, что можно объяснить несовершенством работы ферментативных систем у старых крыс и функциональной незрелостью нервной системы, наряду с интенсивным обменом веществ у неполовозрелых крыс. Однократное введение изони-

Таблица 3

Динамика летальности крыс при ежедневном пероральном введении препарата «Изониазид» в течение 5 дней с последующим определением DL₅₀ (n = 10)

Возрастные группы, пол крыс	Длительность введения препарата - 5 дней			Однократное введение препарата после 5-дневного применения		
	Доза препарата в сутки	Суммарная доза препарата, мг/кг	Летальность крыс	DL ₅₀ установленной на интактных крысах, мг/кг	Летальность крыс после введения DL ₅₀ установленной на интактных крысах	DL ₅₀ на 7-е сутки от начала эксперимента, мг/кг
Неполовозрелые, самцы	1/5 от DL ₅₀	1017 ± 37	0/10	1017 ± 37	0/10	1350 ± 43
Неполовозрелые, самки	1/5 от DL ₅₀	1067 ± 46	0/10	1067 ± 46	0/10	1366 ± 38
Половозрелые, самцы	1/5 от DL ₅₀	1233 ± 43	0/10	1233 ± 43	9/10	967 ± 48
Половозрелые, самки	1/5 от DL ₅₀	1250 ± 38	0/10	1250 ± 38	9/10	983 ± 48
Старые, самцы	1/5 от DL ₅₀	767 ± 36	0/10	767 ± 36	10/10	467 ± 36
Старые, самки	1/5 от DL ₅₀	800 ± 36	0/10	800 ± 36	9/10	450 ± 43

Таблица 4

Динамика летальности крыс при ежедневном пероральном введении препарата «Изониазид» в течение 10 дней с последующим определением DL₅₀ (n = 10)

Возрастные группы, пол крыс	Длительность введения препарата - 10 дней			Однократное введение препарата после 10-дневного применения		
	Доза препарата в сутки	Суммарная доза препарата, мг/кг	Летальность крыс	DL ₅₀ установленной на интактных крысах, мг/кг	Летальность крыс после введения DL ₅₀ установленной на интактных крысах	DL ₅₀ на 12-е сутки от начала эксперимента, мг/кг
Неполовозрелые, самцы	1/10 от DL ₅₀	1017 ± 37	0/10	1017 ± 37	1/10	1217 ± 43
Неполовозрелые, самки	1/10 от DL ₅₀	1067 ± 46	0/10	1067 ± 46	1/10	1250 ± 38
Половозрелые, самцы	1/10 от DL ₅₀	1233 ± 43	0/10	1233 ± 43	3/10	1400 ± 43
Половозрелые, самки	1/10 от DL ₅₀	1250 ± 38	0/10	1250 ± 38	2/10	1417 ± 43
Старые, самцы	1/10 от DL ₅₀	767 ± 36	0/10	767 ± 36	3/10	917 ± 48
Старые, самки	1/10 от DL ₅₀	800 ± 36	0/10	800 ± 36	3/10	933 ± 48

азид в дозе DL₅₀, установленной на интактных животных (табл. 1), крысам подопытных групп после ежедневного применения препарата в течение 10 суток в дозе 1/10 от DL₅₀, приводило к 20-30 %-й летальности половозрелых и старых крыс и сравнительно более низкой летальности при введении препарата неполовозрелым крысам (10 %), что свидетельствует о развитии толерантности животных к изониазиду.

Установленные среднесмертельные дозы изониазид (7-е сутки от начала введения) на крысах, получавших ежедневно в течение 5 дней изониазид в дозе 1/5 от DL₅₀ (табл. 1 и 3), являются признаком понижения токсичности на 33 % у неполовозрелых крыс-самцов и на 28 % у крыс-самок, и признаком повышения токсичности на 64 % у старых крыс-самцов и на 78% у крыс-самок, на 28% у половозрелых крыс-самцов и на 27% у крыс-самок по сравнению с величинами показателя, полученного на интактных крысах.

Установленные среднесмертельные дозы изониазид (12-е сутки от начала введения) на крысах, получавших ежедневно в течение 10 дней изониазид в дозе 1/10 от DL₅₀ (табл. 1 и 4), свидетельствовали о понижении токсичности и признаках развития толерантности к изониазиду во всех возрастных группах, включенных в экспе-

римент по сравнению с дозами DL₅₀, установленными на интактных крысах. У неполовозрелых и старых крыс понижение токсичности составило 20 % (самцы) и 17 % (самки), у половозрелых крыс – 14 % (самцы) и 13 % (самки).

Средняя продолжительность жизни после введения DL₅₀ изониазид на 12-е сутки животным, получавшим в течение 10 суток 1/10 от DL₅₀, также была достоверно выше при введении препарата старым крысам (табл. 5). У старых крыс, получавших изониазид в течение 5 суток в дозе 1/5 от DL₅₀, продолжительность жизни после введения DL₅₀ на 7-е сутки не отличалась от величин показателя, установленного на половозрелых крысах.

У неполовозрелых инфантильных и в большей степени у старых крыс, получавших изониазид в течение 5-и и 10-и суток в дозах 1/5 и 1/10 от DL₅₀, соответственно, средняя продолжительность жизни на 7-е и 12-е сутки после введения DL₅₀ препарата «Изониазид» достоверно увеличивалась по сравнению с величинами показателя, установленными на половозрелых животных (табл. 5).

Клиническая картина интоксикации, в целом, развивалась однотипно, как и при однократном введении в эксперименте по установлению параметров острой токсичности: гибель животных наступала в состоянии эпистатуса у поло-

Таблица 5

**Средняя продолжительность жизни крыс после введения DL₅₀ препарата «Изониазид» интактным и предварительно получавшим ежедневно 1/5 и 1/10 от DL₅₀ препарата «Изониазид» (n = 10).
Срок наблюдения – 14 суток ***

Возрастные группы крыс		Средняя продолжительность жизни крыс (00:00 - часы, минуты)	
		самцы	самки
I. Неполовозрелые (инфантильные)	а. Интактные	03:17 ± 10	02:48 ± 15
	б. Получавшие 1/5 от DL ₅₀ (7-е сутки)	01:10 ± 8	01:00 ± 4
	в. Получавшие 1/10 от DL ₅₀ (12-е сутки)	01:40 ± 12	01:31 ± 7
Коэффициент достоверности (t)		Ia-Iб (t = 9,9) Ia-IV (t = 6,2) Iб-IV (t = 2,1)	Ia-Iб (t = 7,0) Ia-IV (t = 4,6) Iб-IV (t = 3,9)
II. Половозрелые	а. Интактные	00:35 ± 5	00:37 ± 3
	б. Получавшие 1/5 от DL ₅₀ (7-е сутки)	00:49 ± 4	00:48 ± 4
	в. Получавшие 1/10 от DL ₅₀ (12-е сутки)	01:06 ± 2	01:15 ± 3
Коэффициент достоверности (t)		IIa-IIб (t = 2,2) IIa-IV (t = 5,7) Iб-IV (t = 3,7)	IIa-IIб (t = 2,2) IIa-IV (t = 9,1) Iб-IV (t = 5,4)
III. Старые	а. Интактные	09:18 ± 32	08:10 ± 25
	б. Получавшие 1/5 от DL ₅₀ (7-е сутки)	00:53 ± 4	00:50 ± 2
	в. Получавшие 1/10 от DL ₅₀ (12-е сутки)	06:53 ± 20	06:33 ± 18
Коэффициент достоверности (t)		IIIa-IIIб (t = 15,1) IIIa-IIIв (t = 5,1) IIIб-IIIв (t = 17,7)	IIIa-IIIб (t = 17,6) IIIa-IIIв (t = 3,1) IIIб-IIIв (t = 19,0)
Коэффициент достоверности между возрастными группами (t)		Ia-IIa (t = 14,5) Ia-IIIa (t = 10,8) IIa-IIIa (t = 16,1)	Ia-IIa (t = 13,5) Ia-IIIa (t = 11,0) IIa-IIIa (t = 18,0)
		Iб-IIб (t = 2,4) Iб-IIIб (t = 2,0) IIб-IIIб (t = 0,7**)	Iб-IIб (t = 2,1) Iб-IIIб (t = 2,2) IIб-IIIб (t = 0,5**)
		IV-IIв (t = 2,8) IV-IIIв (t = 13,4) IIв-IIIв (t = 17,4)	IV-IIв (t = 2,1) IV-IIIв (t = 15,0) IIв-IIIв (t = 17,3)

Примечание: * - средняя продолжительность жизни погибших животных за время наблюдения.

** - отличие статистически недостоверное при P ≥ 95 %

возрелых и неполовозрелых крыс быстрее, чем при введении препарата старым животным. У 10-20 % старых крыс гибель наступала (через 20-26 часов) после продолжительного сна с затрудненным и редким дыханием, который наступал у животных сразу после окончания периода (до 5 часов) судорог.

Заключение. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о влиянии хроноло-

гического возраста на токсичность изониазида при пероральном введении крысам. При введении препарата неполовозрелым и половозрелым крысам токсичность его достоверно ниже, чем при введении старым животным. Установленный факт может быть использован при формировании рациональной программы химиотерапии туберкулеза изониазидом для пациентов старших возрастных групп.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аббасова Е.И. Эпидемиологические аспекты заболеваемости туберкулезом в Приморском крае. *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* 2014; 4: 118-122.
2. Гараско Е.В., Красносельских И.В., Щепочкина Ю.А. Новая лекарственная форма для лечения туберкулеза. *Успехи современного естествознания.* 2007; № 9: 39.
3. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. Москва: ИД «Русский врач»; 2003.
4. Долгих В.В., Хантаева Н.С., Ярославцева Ю.Н., Кулеш Д.В. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу среди детского и подросткового населения (обзор литературы). *Бюллетень ВШНЦ СО РАМН.* 2013; 2(90). Часть 1: 139-164.
5. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. Киев: Вища школа, 1983.
6. Лойт А.О., Савченков М.Ф. Профилактическая токсикология: руководство для токсикологов-экспериментаторов. Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та; 1996.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е издание. Москва: Новая Волна, 2012.
8. Нечаева О.Б. Туберкулез в Российской Федерации: заболеваемость и смертность. *Медицинский алфавит.* 2013; 4: 7-12.
9. Новикова А.С., Ленкова М.В. Туберкулез: структура заболеваемости и трудности диагностики. *Молодой ученый.* 2014; 4: 372-376.
10. 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.vita.org.ru/exper/order-peotrovsky.htm>.
11. Об утверждении правил лабораторной практики: приказ министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н. Available at: <http://www.docscntd.ru/document/902232487>.
12. Петков В. Лекарство, организм, фармакологический эффект. София: Медицина и физкультура; 1974.
13. РД 64-126-91 «Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP)». Москва; 1991.
14. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Москва: Гриф и К; 2012.
15. Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шефтель В.О., Оникиенко Ф.А. Показатели нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте. Москва: Медицина; 1978.
16. Усов К.И., Гуськова Т.А., Юшков Г.Г., Машанов А.В. Влияние хронобиологических ритмов на токсичность противотуберкулезного препарата «Изониазид» в условиях эксперимента. *Токсикологический вестник.* 2016; 2: 31-36.
17. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – М., Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. – 56 с.
18. Фещенко Ю.И., Черенко 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. *Український медичний часопис.* 2008. 3(65). С. 117-125.
19. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П. К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
20. Чучалин А.Г. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. Руководство. Москва: Литтера; 2013.
21. Eyuöboğlu T., Derinöz O. Rhabdomyolysis due to isoniazid poisoning resulting from the use of intramuscular pyridoxine. *Turkish Journal of Pediatrics.* 2013; 55: 328-330.
1. Abbasova E.I. Epidemiological aspects of tuberculosis in Primorsky kraj. *Zdorove. Meditsinskaya ekologiya. Nauka.* 2014; 4: 118-122 (in Russian).
2. Garasko E.V., Krasnoselskikh I.V., Shchepochkina Yu.A. New dosage form for the treatment of tuberculosis. *Uspekhi sovremennoego estestvoznaniya.* 2007; № 9: 39 (in Russian).
3. Guskova T.A. Toxicology of drugs. Moscow: ID «Russkiy vrach»; 2003 (in Russian).
4. Dolgikh V.V., Khantaeva N.S., Yaroslavtseva Yu.N., Kulesh D.V. Epidemiological situation on tuberculosis among the children and teenage population (review of literature). *Byulleten' VSNtS SO RAMN.* 2013; 2(90). Chast 1: 139-164 (in Russian).
5. Zapadnyuk I.P., Zapadnyuk V.I., Zakhariya E.A., Zapadnyuk B.V. Laboratory animals. Breeding, keeping, use in the experiment. Kiev: Vishcha shkola, 1983 (in Russian).
6. Loyt A.O., Savchenkov M.F. Preventive toxicology. Irkutsk; 1996 (in Russian).
7. Mashkovskiy M.D. Medicines. Moscow: Novaya Volna, 2012 (in Russian).
8. Nechaeva O.B. Tuberculosis in the Russian Federation: morbidity and mortality. *Meditsinskiy alfavit.* 2013; 4: 7-12 (in Russian).
9. Novikova A.S., Lenkova M.V. Tuberculosis: morbidity and diagnostic difficulties. *Molodoy uchenyy.* 2014; 4: 372-376 (in Russian).
10. On measures on further improvement of the organizational forms of work with the use of experimental animals. Available at: <http://www.vita.org.ru/exper/order-peotrovsky.htm> (accessed 5 May 2016) (in Russian).
11. Approval of the rules of good laboratory practice. Available at: <http://www.docscntd.ru/document/902232487> (accessed 5 May 2016) (in Russian).
12. Petkov V. Medicine, body, pharmacological effect. Sofia: Meditsina i fizkultura; 1974 (in Russian).
13. Chuchalin A.G. Rational pharmacotherapy of respiratory diseases. Guide. Moscow: Littera; 2013 (in Russian).
14. RD 64-126-91. Terms of preclinical safety evaluation of pharmacological substances (GLP). Moscow; 1991 (in Russian).
15. The guidelines for preclinical studies of drugs. Part one. Moscow; 2012 (in Russian).
16. Trakhtenberg I.M., Sova R.E., Sheftel V.O., Onikienko F.A. Performance standards in laboratory animals in toxicological experiment. Moscow; 1978 (in Russian).
17. Usov K.I., Guskova T.A., Jushkov G.G., Mashanov A.V. The influence of chronobiological rhythms on the toxicity of anti-tuberculosis drug «isoniazid» in the experiment. *Toksikologicheskiy vestnik.* 2016; 2: 31-36 (in Russian).
18. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of tuberculosis of respiratory organs. M., Tver: Triada, 2014 (in Russian).
19. Feshchenko Yu.I., Cherenko S.A., Maltsev V.I., Viktorov A.P., Matveeva E.V., Logvina I.A. et al. Significance evaluation of the antituberculous drugs side effects in tuberculosis treatment. *Ukrainskiy medichniy chasopis.* 2008; 3(65): 117-125 (in Russian).
20. Phthisiology. National clinical guidelines / P. K. Yablonskiy. M.: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).
21. Eyuöboğlu 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^{1,2}, T.A. Guskova³, G.G. Yushkov¹, A.V. Mashanov¹

THE SENSITIVITY OF ANIMALS OF DIFFERENT AGE GROUPS TO ISONIAZID IN A TOXICOLOGICAL EXPERIMENT

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

²Irkutsk State Medical University, 664003 Irkutsk, Russian Federation

³Non-commercial partnership of Healthcare assistance «Scientific Center of Quality Control», 115191 Moscow, Russian Federation.

The article reports results of experimental investigations into the sensitivity of rats of different chronological age to the antituberculous preparation «Isoniazid». A different rats sensitivity in relation to age is shown.

Keywords: antituberculous preparation isoniazid, chronobiology, chronological age, rational chemo-therapy, experimental studies.

Материал поступил в редакцию 08.08.2016 г.