

УДК 615.01

К.А. Баденикова¹, Г.Г. Юшков¹, А.А. Гущина¹, В.В. Бенеманский¹, А.С. Гущин²**ФОРМИРОВАНИЕ ОТВЕТНОЙ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА КРЫС
НА ОДНОКРАТНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОМ ТЕРИЗИДОН – 250 МГ +
ПИРИДОКСИНА ГИДРОХЛОРИД – 10 МГ**¹ ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия» (Ангарск)² ОАО «Фармасинтез» (Иркутск)

В статье представлены материалы экспериментального изучения препарата Теризидон с пиридоксина гидрохлоридом в условиях однократного перорального воздействия на животных в различных дозах в целях выявления ответной реакции организма для использования в оценке общетоксического действия перспективного противотуберкулезного препарата.

Ключевые слова: Теризидон с пиридоксина гидрохлоридом, экспериментальное исследование однократного воздействия

**FORMATION OF RESPONSE OF RATS ORGANISM ON SINGLE INFLUENCE
OF TERIZIDONE – 250 MG + PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE – 10 MG**К.А. Badenikova¹, G.G. Yushkov¹, A.A. Gushchina¹, V.V. Benemanskiy¹, A.S. Gushchin²¹ Angarsk State Technical Academy, Angarsk² Public Corporation «Farmasintez», Irkutsk

The article presents the materials of experimental study of Terizidone in combination with pyridoxine hydrochloride in conditions of single peroral influence on animals in different doses with a view to reveal response of an organism for using in the evaluation of general toxic action of an advanced antituberculous preparation.

Key words: Terizidone with pyridoxine hydrochloride, experimental research of single influence

Теризидон (C₁₄H₁₄N₄O₄ CAS 25683 – 71 – 0) является бактериостатическим антибиотиком с широким спектром действия. Между Теризидоном и другими противотуберкулезными препаратами не отмечено перекрестной устойчивости. Применяется перорально, ежедневно в количестве 600 мг. Длительность курса лечения – 3–4 мес. Из побочных эффектов отмечены: головная боль, головокружение, повышенная возбудимость, тремор, бессонница и чувство опьянения [1]. Иногда возникала депрессия, эпилептиформные судороги. Данные, способные косвенно подтвердить указанные эффекты в условиях эксперимента, крайне скудны. Еще в 1976 г., в пору, когда Теризидон использовали для лечения инфекций мочевыводящих путей, на животных была подмечена его способность ингибировать β-аланинаминотрансферазу [2]. Гораздо позднее (в 1996 г.) по величине частоты доминантных леталей было установлено отсутствие у Теризидона мутагенных свойств [3]. Следует отметить наличие в литературе материалов его клинического исследования, указывающих на сравнительно хорошую переносимость препарата. Из лабораторных данных упоминаются: активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание билирубина и креатинина в крови, однако ни величина изменения показателей, ни их динамика не были отнесены к существенным и открыли дорогу Теризидону на рынок эффективных противотуберкулезных препаратов, достигшую в 2007–2008 гг. и России. Это делает актуальными любые попытки уточнения механизмов развития побочных эффектов при

лечении Теризидоном в целях их профилактики через результаты экспериментальных исследований, особенно при включении в состав лекарственной формы пиридоксина гидрохлорида. Потребность в витамине В₆ удовлетворяется продуктами питания, частично он синтезируется микрофлорой кишечника. Пиридоксин играет большую роль в обмене веществ. Он необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. Поступая в организм, он фосфорилируется, превращается в пиридоксаль-5-фосфат и входит в состав ферментов, осуществляющих декарбоксилирование и переаминирование аминокислот. Пиридоксин активно участвует в обмене триптофана, метионина, цистеина, глутатиона и других аминокислот. Он также играет важную роль в обмене гистамина. Пиридоксин участвует в процессах жирового обмена.

Кроме значительного числа заболеваний, пиридоксин применяют при острых и хронических гепатитах, однако при тяжелых поражениях печени введение витамина в больших дозах может вызвать ухудшение ее функции.

Пиридоксин предупреждает или уменьшает токсические проявления, наблюдающиеся при применении изониазида и других противотуберкулезных препаратов (особенно при полиневритах). Суточная доза пиридоксина при этом составляет 5–10 мг.

Пиридоксин обычно хорошо переносится. В отдельных случаях возможны аллергические реакции. С осторожностью – при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в связи с возможным повышением кислотности желудочного сока,

а также при тяжелых поражениях печени и при ишемической болезни сердца. В последние годы пиридоксин в виде гидрохлорида начали вводить в состав комбинированных противотуберкулезных препаратов.

В связи с этим целью данной работы является установление характерных реакций организма на однократное воздействие теризидоном в комбинации с пиридоксином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Программа исследований включала использование нелинейных животных, находящихся в стандартизованных условиях вивария (ветудостосерение 238 № 0018669 службы ветеринарии Иркутской области), самцов и самок – по 6 в каждой группе; введение образца препарата внутрижелудочно атравматическим зондом в виде водного раствора, однократно, в дозах 200 (предполагаемая токсическая) и 13 (терапевтическая) мг/кг на фоне динамического контроля. Обследование животных – на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки после введения. Дозирование проводилось

по активным компонентам препарата с учетом требований Инструкции по его медицинскому применению.

Все эксперименты выполнялись в строгом соответствии с требованиями Руководства по экспериментальному исследованию новых фармакологических веществ [4], а также Приказа Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977, о правилах проведения работ с использованием экспериментальных животных, Декларации WMA Хельсинки (2008 г.) и Директивы 86/609/ЕЕС (1986 г.). В качестве показателей отклика были выбраны те, что соответствовали данным источников информации о характере предполагаемого токсического действия Теризидона и требованиям официальных методических руководств [5, 6]: масса тела, потребление воды, исследовательский рефлекс, спонтанная двигательная активность с ее автоматической регистрацией, суммационно-пороговый показатель (СПП), частота сердечных сокращений, нагрузочная проба с гексеналом, общий анализ крови, содержание холестерина, мочевины, глюкозы, общего белка, креатинина в сыворотке крови, а также актив-

Таблица 1
Динамика биохимических показателей при однократном введении препарата Теризидон (с витамином В6)

Показатель	Доза, мг/кг	Срок наблюдения (сутки)				
		1-е	3-и	7-е	14-е	21-е
Динамика активности аланинаминотрансферазы в сыворотке крови крыс-самцов	200	64,8 ± 4,0	49,3 ± 3,0*	55,9 ± 2,6	70,1 ± 4,6	62,4 ± 3,0
	13	59,5 ± 2,2	58,4 ± 3,0	60,2 ± 1,8	60,1 ± 1,0	60,6 ± 3,3
	Контроль	58,4 ± 2,0	60,1 ± 1,8	59,6 ± 1,0	62,3 ± 2,1	60,3 ± 1,9
Динамика активности аланинаминотрансферазы в сыворотке крови крыс-самок	200	63,8 ± 3,1	52,1 ± 4,0*	58,3 ± 2,8	68,9 ± 3,0	64,7 ± 2,0
	13	62,0 ± 3,0	62,6 ± 2,1	63,4 ± 2,0	66,5 ± 2,1	66,1 ± 1,0
	Контроль	61,7 ± 1,4	63,5 ± 3,0	61,8 ± 1,2	65,6 ± 3,4	66,3 ± 2,8
Динамика активности аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови крыс-самцов	200	300,4 ± 8,1	298,3 ± 4,2*	310,5 ± 9,3	312,4 ± 4,8	310,6 ± 9,0
	13	300,2 ± 4,2	299,4 ± 4,4	311,7 ± 6,1	310,1 ± 4,0	299,6 ± 2,0
	Контроль	301,6 ± 4,2	316,6 ± 1,8	292,1 ± 1,5	314,3 ± 2,0	298,4 ± 2,9
Динамика активности аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови крыс-самок	200	308,2 ± 2,9	301,6 ± 3,4*	318,8 ± 5,0	320,3 ± 3,4	315,3 ± 4,3
	13	302,8 ± 2,1	310,1 ± 2,9	307,4 ± 1,5	319,6 ± 3,8	321,1 ± 4,0
	Контроль	305,9 ± 2,1	311,6 ± 1,8	316,7 ± 2,4	321,5 ± 3,0	318,6 ± 1,5
Динамика содержания общего белка в сыворотке крови крыс-самцов	200	78,9 ± 3,0	80,6 ± 4,1	98,6 ± 2,0*	90,3 ± 3,1*	80,4 ± 4,4
	13	80,1 ± 3,0	80,4 ± 1,8	76,5 ± 1,1	82,4 ± 3,0	80,6 ± 3,1
	Контроль	76,8 ± 1,1	78,3 ± 1,0	77,9 ± 0,9	80,1 ± 2,0	77,5 ± 1,4
Динамика содержания общего белка в сыворотке крови крыс-самок	200	81,7 ± 2,0	80,1 ± 1,7	98,5 ± 1,5*	89,9 ± 2,0*	78,4 ± 3,1
	13	76,5 ± 1,0	80,2 ± 1,1	80,6 ± 0,9	78,8 ± 1,0	80,2 ± 1,7
	Контроль	80,1 ± 1,6	79,4 ± 1,2	79,5 ± 1,1	80,5 ± 0,8	80,3 ± 0,9
Динамика содержания мочевины в сыворотке крови крыс-самцов	200	8,6 ± 0,07*	9,4 ± 0,06*	8,1 ± 0,05	8,1 ± 0,05	8,1 ± 0,05
	13	8,1 ± 0,05	8,1 ± 0,05	8,1 ± 0,03	8,1 ± 0,04	8,1 ± 0,03
	Контроль	8,1 ± 0,05	8,11 ± 0,05	8,12 ± 0,06	8,1 ± 0,05	8,11 ± 0,04
Динамика содержания мочевины в сыворотке крови крыс-самок	200	8,6 ± 0,08*	8,8 ± 0,08*	8,1 ± 0,07	8,0 ± 0,05	8,0 ± 0,06
	13	8,0 ± 0,04	8,0 ± 0,06	8,0 ± 0,05	8,0 ± 0,07	8,0 ± 0,05
	Контроль	8,0 ± 0,05	7,9 ± 0,04	8,0 ± 0,06	8,0 ± 0,04	7,9 ± 0,05
Динамика содержания глюкозы в сыворотке крови крыс-самцов	200	5,4 ± 0,08	5,2 ± 0,06*	5,7 ± 0,06	5,6 ± 0,05	5,6 ± 0,07
	13	5,6 ± 0,08	5,6 ± 0,07	5,6 ± 0,06	5,5 ± 0,05	5,5 ± 0,04
	Контроль	5,6 ± 0,05	5,6 ± 0,05	5,6 ± 0,04	5,5 ± 0,05	5,6 ± 0,04
Динамика содержания глюкозы в сыворотке крови крыс-самок	200	5,2 ± 0,06*	5,0 ± 0,07*	5,7 ± 0,06	5,6 ± 0,05	5,6 ± 0,04
	13	5,6 ± 0,05	5,6 ± 0,04	5,5 ± 0,06	5,6 ± 0,07	5,6 ± 0,05
	Контроль	5,5 ± 0,04	5,6 ± 0,05	5,6 ± 0,06	5,6 ± 0,04	5,6 ± 0,05

Примечание: * – отличия от контроля статистически достоверны при P < 0,05.

ность аланин- и аспартаминотрансфераз. Количественные величины показателей получены на биохимическом анализаторе EURO Lyser (Австрия) и гематологическом – Nemolux (Китай).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием t-критерия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Сколько-нибудь существенных отличий от контроля в приросте массы тела животных не отмечено, равно как и в количестве потребляемой крысами воды.

При биохимическом исследовании однократного воздействия Теризидоном с витамином В₆ установлено некоторое повышение количества мочевины в сыворотке крови, снижение содержания глюкозы; оказалось характерным снижение активности печеночных трансфераз и повышение количества общего белка (табл. 1). Отмеченное было свойственно только животным, получавшим препарат в дозе 200 мг/кг. Ни промежуточная, ни терапевтическая дозы такого эффекта не вызвали.

В то же время у животных, получавших Теризидон с витамином В₆ в дозе 200 мг/кг, статистически достоверно снизилась величина СПП на 1 – 3-и сутки после введения препарата (табл. 2). Температура тела на протяжении всего срока наблюдения

оставалась практически неизменной. Спонтанная двигательная активность статистически достоверно снижалась только на первые сутки при дозе 200 мг/кг (табл. 3).

Продолжительность гексеналового сна приобретала едва заметную тенденцию к увеличению. Частота сердечных сокращений практически не отличалась от контроля. Из гематологических показателей обратило на себя внимание снижение количества гемоглобина на 3-и сутки у животных при дозе 200 мг/кг, снижение же количества эритроцитов произошло на 7-е сутки с повышением в периферической крови ретикулоцитов. Некоторое повышение количества лейкоцитов у животных при дозе 200 мг/кг не достигало уровня статистической достоверности (табл. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальные исследования показали, что Теризидон с витамином В₆ при однократном введении грызунам в дозе 200 мг/кг вызывает отклик организма в виде статистически достоверных отклонений показателей состояния животных от контроля, проявляя у крыс нейротропное действие (СПП, спонтанная двигательная активность, исследовательский рефлекс) с фактом угнетения активности печеночных трансфераз, повышения

Таблица 2
Суммационно-порогового показателя у крыс при однократном введении Теризидона (с витамином В₆)

Показатель	Доза, мг/кг	Срок наблюдения (сутки)				
		Фон	1-е	3-и	7-е	21-е
Суммационно-пороговый показатель (в)	200	7,35 ± 0,55	5,4 ± 0,65*	8,2 ± 0,75	7,65 ± 0,6	7,35 ± 0,6
	13	7,3 ± 0,5	7,35 ± 0,55	7,4 ± 0,65	7,35 ± 0,5	7,35 ± 0,6
	Контроль	7,35 ± 0,45	7,35 ± 0,5	7,3 ± 0,4	7,4 ± 0,5	7,45 ± 0,5

Примечание: * – отличия от контроля статистически достоверны при $P < 0,05$.

Таблица 3
Динамика спонтанной двигательной активности крыс при однократном введении Теризидона (с витамином В₆)

Показатель	Доза, мг/кг	Срок наблюдения (сутки)				
		Фон	1-е	3-и	7-е	21-е
Спонтанная двигательная активность (перес./3 мин)	200	121,5 ± 6,75	98,75 ± 4,85*	122,0 ± 10,7	117,5 ± 5,35	115,45 ± 7,4
	13	122,25 ± 7,85	121,45 ± 4,7	120,85 ± 7,2	118,65 ± 4,95	112,65 ± 3,05
	Контроль	124,35 ± 6,75	121,95 ± 6,15	119,65 ± 5,85	117,5 ± 8,25	111,15 ± 3,65

Примечание: * – отличия от контроля статистически достоверны при $P < 0,05$.

Таблица 4
Динамика исследовательского рефлекса у крыс при однократном введении Теризидона (с витамином В₆)

Показатель	Доза, мг/кг	Срок наблюдения (сутки)			
		Фон	1-е	3-и	21-е
«Норковый» рефлекс (загл./3 мин)	200	9,2 ± 0,7	5,1 ± 0,85*	7,6 ± 0,7	6,8 ± 0,65
	13	9,25 ± 0,7	9,2 ± 0,65	8,7 ± 0,55	7,5 ± 0,5
	Контроль	9,2 ± 0,75	8,7 ± 0,55	7,65 ± 0,35	7,25 ± 0,35

Примечание: * – отличия от контроля статистически достоверны при $P < 0,05$.

Динамика гематологических показателей у крыс при однократном введении Теризидона (с витамином В₆)

Показатель	Доза, мг/кг	Срок наблюдения (сутки)				
		Фон	1-е	3-и	7-е	21-е
Содержание гемоглобина, г/л	200	139,05 ± 1,95	138,05 ± 1,9	128,1 ± 5,9*	137,2 ± 3,85	139,5 ± 3,55
	13	278,2 ± 2,5	139,1 ± 2,15	139,5 ± 1,0	139,7 ± 2,15	139,85 ± 1,8
	Контроль	137,8 ± 0,85	138,05 ± 0,95	139,1 ± 2,7	139,95 ± 2,1	139,7 ± 3,05
Количество эритроцитов, × 10 ¹² /л	200	7,5 ± 0,09	7,5 ± 0,15	7,5 ± 0,15	6,6 ± 0,2	7,6 ± 0,2
	13	7,5 ± 0,08	7,5 ± 0,09	7,5 ± 0,1	7,5 ± 0,2	7,5 ± 0,1
	Контроль	7,55 ± 0,1	7,55 ± 0,08	7,55 ± 0,09	7,5 ± 0,08	7,6 ± 0,09
Количество ретикулоцитов, %	200	20,15 ± 0,55	20,8 ± 0,75	21,45 ± 1,05	25,7 ± 1,0*	21,6 ± 0,9
	13	19,9 ± 0,65	20,95 ± 0,65	20,6 ± 0,55	20,2 ± 0,55	20,65 ± 0,6
	Контроль	19,85 ± 0,65	19,9 ± 0,5	19,05 ± 0,55	19,35 ± 0,6	19,6 ± 0,8
Количество лейкоцитов, × 10 ⁹ /л	200	8,35 ± 0,9	8,4 ± 0,95	9,15 ± 0,7	9,45 ± 1,65	9,15 ± 0,65
	13	8,75 ± 0,9	8,55 ± 0,75	8,75 ± 0,55	8,45 ± 0,65	8,35 ± 0,15
	Контроль	8,75 ± 0,5	8,8 ± 0,45	8,75 ± 0,55	8,55 ± 0,55	8,8 ± 0,45

Примечание: * – отличия от контроля статистически достоверны при P < 0,05.

содержания общего белка в сыворотке, мочевины и снижения уровня глюкозы.

Полученные данные согласуются с известными данными из литературы. При терапевтической дозе 13 мг/кг, введенной внутривенно однократно, существенных отклонений в состоянии животных от контроля не произошло.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. – М.: Русский врач, 2003. – 154 с.
2. Лабораторные методы в клинике / Под ред. В.В.Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – С. 106 – 125.

3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Ремедиум, 2000. – 398 с.

4. American hospital formulary service – drug information 96 / Ed. G.K. McEvoy. – Bethesda MO: American Society of Health-System pharmacists Inc., 1996. – P. 404.

5. Strata A. Clinical pharmacology of Terizidone // Lotta Tuberc. – 1971. – Vol. 41 (3). – P. 367 – 368.

6. Yasumitsu T., Takao T., Kakimoto Y. Inhibition of metabolism of beta-alanine and beta-aminoisobutyric acid by D-cycloserine // Biochem. Pharmacol. – 1976. – Vol. 25, N 3. – P. 253 – 258.

Сведения об авторах

Баденникова Ксения Артемьевна – аспирант кафедры экологии и безопасности деятельности человека ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия» (665835, г. Ангарск, ул. Чайковского, 60; тел.: 8 (3955) 67-18-32; e-mail: osya_88@mail.ru)

Юшков Геннадий Георгиевич – кандидат медицинских наук, профессор кафедры экологии и безопасности деятельности человека, заместитель директора по науке НИИ биофизики ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»

Гущина Алла Анатольевна – заведующая лабораторией токсикологической биохимии ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»

Бенеманский Виктор Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры экологии и безопасности деятельности человека ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия» (665830, г. Ангарск, ул. Партизанская, 2; тел.: (3955) 95-70-68; e-mail: emil09.42@mail.ru)

Гущин Александр Сергеевич – кандидат медицинских наук, директор ОАО «Фармсинтез», директор по науке и инновациям ОАО «Фармасинтез» (664040, г. Иркутск, ул. Тухачевского, 3; тел.: 8 (3952) 55-03-55, 8 (3952) 44-13-85, факс: 8 (3952) 55-03-25; e-mail: pharmasynitez@gin.global-one.ru)