

## ЩОДО ЗМЕНШЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ ІЗОНІАЗИДУ

Кучеренко Л.І., Хромильова О.В., Беленічев І.Ф.

Запорізький державний медичний університет

НВП «Фарматрон», Запоріжжя

Епідемія туберкульозу зареєстрована в Україні з 1995 року. Щодня в Україні реєструється 82 нових хворих на туберкульоз і 30 з них помирає. Лікування туберкульозу є складною справою, та вимагає довготривалого і комплексного підходу. Одна з причин недостатньої ефективності лікування хворих на туберкульоз висока токсичність протитуберкульозних препаратів. Для зниження токсичності та зменшення побічних реакцій різних груп препаратів активно застосовуються антиоксиданти. Результати багатьох експериментальних і клінічних досліджень показали, що препарат тіотриазолін має високу антиоксидантну і мембраностабілізуючу активність. В результаті проведених досліджень встановлено ефективність створення комбінованого лікарського препарату, до складу якого входять ізоніазид (препарат I ряду для лікування туберкульозу) і тіотриазолін (антиоксидант).

Цель дослідження: провести порівняльну оцінку гепатотоксичної дії ізоніазиду і комбінованого препарату ізоніазиду і тіотриазоліну (в співвідношенні 4:1) – «Тріатиозид». Для дослідження використовувалося 120 білих безпородних щурів обох статей масою 140-160 г, отриманих з розплідника ДУ "Інститут фармакології та токсикології АМН України". Тривалість карантину для всіх тварин становила 14 днів. Вводили ізоніазид та його комбінацію з тіотриазоліном внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда у вигляді водних розчинів по 0,5 мл на 100 г маси тварин. Ізоніазид в дозі 100 мг/кг, комбінацію ізоніазиду з тіотриазоліном - 100 мг/кг в перерахунку на ізоніазид. Досліджувані препарати вводили щодня щурам протягом 90 діб (3 місяці).

Функціональний стан печінки оцінювали за вмістом білірубіну, активності трансаміназ (АЛТ, АСТ), фосфатаз (лужна (ЛФ) і кисла (КФ)), лактатдегідрогенази (ЛДГ), загального білка, ліпідів сироватки крові, навантажувальних проб (гексеналовий тест, тимолова, бромсульфоалеїнова проба), за вмістом глюкози, глюкозо-6-фосфату, глікогену, АТФ, малата та активності цитохром-С-оксидази, малат дегідрогенази судили про зміни енергетичного метаболізму печінки, мозку і міокарда, глутатіону, SH-груп, цитохрому P450, активності супероксиддисмутази (СОД), глутатіо-пероксидази (ГПР), накопиченню продуктів окисної модифікації білка - альдегідфенілгідрозонів і карбоксіфенілгідрозонів оцінювали стан антиоксидантної, детоксикаційної системи печінки і процесів оксидативного стресу. Процеси адаптивного протеїнсинтеза оцінювали за вмістом загального білка, РНК, вільних амінокислот і сечовини. Біохімічні показники

крові тварин свідчать про явні порушення функції печінки. Так, в групі тварин, що отримали чистий ізоніазид, зазначалося виражене підвищення активності ферментів АЛТ, АСТ, ЛФ, КФ і ЛДГ. Це свідчить про порушення функціонального стану печінки і розвитку токсичного гепатиту. Про це свідчило також і підвищення рівня лужної і кислій фосфатази. Показники білкового обміну в печінці різко знижуються. Різко підвищуються печінкові проби - тимолова і бромсульфалеїнова. При інтоксикації ізоніазидом в печінці знижувався рівень детоксикаційного цитохрому Р 450, рівень відновленого глутатіону і тіольних груп. Токсичне пошкодження печінки при 3-місячному введенні ізоніазиду супроводжувалося зниженням рівня антиоксидантного захисту (пригнічення активності СОД і ГПР) і активації оксидативного стресу про що свідчило підвищення рівня маркерів окисної модифікації білка - АФГ і КФГ. Токсичне пошкодження печінки при хронічному введенні ізоніазиду в дозі 100 мг/кг приводило і до пригнічення енергетичного метаболізму. Так, спостерігалось зменшення вуглеводних субстратів-глікогену і глюкозо-6-фосфату в печінці і глюкози в крові, пригнічення окислювальних процесів, що приводило до зменшення окисної продукції АТФ і енергодефіциту.

При вивченні загальнотоксичної дії комбінованого препарату ізоніазиду з тіотриазоліном було встановлено, що основні біохімічні показники крові експериментальних тварин достовірно не відрізнялися від аналогічних показників контрольної групи. Так, рівень загального білка в крові після призначення комбінованого препарату знаходився в межах норми. Введення комбінованого препарату приводило до підвищення рівня цитоплазматичного білка в печінці, істотно гальмувало наростання фонду вільних амінокислот і знижував мочевіностворення в порівнянні з групою, що одержувала чистий ізоніазид, що свідчить про відновлення адаптивного протеїнсинтеза. Комбінований препарат зберігав вміст РНК в гепатоцитах, що свідчить про нормальне протікання транскрипційних процесів в клітці. Хронічне введення комбінованого препарату ізоніазиду і тіотриазоліну не чинив негативної дії на активність трансаміназ (АЛТ і АСТ), активність інших ферментів в групі, що одержувала комбінований препарат також знаходилася в межах фізіологічної норми.

Таким чином, ізоніазид в токсичних дозах володіє гепатотоксичною дією, а комбінований препарат ізоніазиду та тіотриазоліну на відміну від чистого ізоніазиду, не чинив гепатотоксичної дії - не пригнічував детоксикаційні, протеїнсинтетичні, антиоксидантні функції печінки та її регуляторну участь у ліпідному, вуглеводному і енергетичному метаболізмі.