



Л.В. Гайова

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Токсичний вплив протитуберкульозних засобів на життєво важливі органи та дослідження протектної дії піридоксину в разі інтоксикації протитуберкульозними засобами

Мета роботи — провести морфологічну оцінку ураження внутрішніх органів (легень, печінки, нирок, селезінки) після лікування експериментального туберкульозу морських свинок різними співвідношеннями доз ізоніазиду та піридоксину гідрохлориду (вітаміном В₆) з метою виявлення оптимального поєднання препаратів, при лікуванні якими досягається якнайменше залишкове ураження внутрішніх органів.

Матеріали та методи. Для відтворення експериментального туберкульозу можна використовувати різні види тварин: морських свинок, кролів, білих мишей, пацюків, собак, мавп та ін. З діагностичною метою частіше використовують морських свинок, оскільки вони мають високу чутливість до мікобактерій туберкульозу людського та бичачого типу. Морські свинки є найбільш зручними об'єктами для експериментального вивчення питань імунітету та алергії при туберкульозі. За характером вияви реакцій на туберкульозну інфекцію у собак подібні до реакції людини, тому вони також є важливими об'єктами для досліджень. Пацюків та мишей застосовують як тварин, децю резистентних до туберкульозу. Для хіміотерапії найбільш зручними тваринами є білі миші, для яких є можливість застосування препаратів у малій кількості та за короткі терміни досліду. Для відтворення експериментального туберкульозу використовують той тип мікобактерій туберкульозу, який є вірулентним для цього виду тварин.

Результати та обговорення. На підставі аналізу даних, які наведені в табл. 5, можна простежити такі тенденції: по-перше, збільшення доз ізоніазиду призводить до збільшення ступеня ураженості тканини печінки; по-друге, сумісна дія ізоніазиду та вітаміну В₆ в цілому сприяє зменшенню індексу ураженості печінки; по-третє, найменша вираженість ураження печінки має місце у випадку хіміотерапії тільки ізоніазидом у дозі 10 мг/кг та ізоніазидом у дозі 10 мг/кг та вітаміну В₆ у дозі 50 мг/кг; по-четверте, у разі припинення ізоніазиду та вітаміну В₆ у дозах (10 і 5) мг/кг, (32 і 50) мг/кг, (100 і 5) мг/кг та (100 і 50) мг/кг відповідно мав місце однаковий рівень ураженості тканин печінки (9,8 у. о.), і таким чином стан тканин печінки не залежав від змін величин доз препаратів.

Висновки. Наведені приклади представляють результати гістологічних досліджень ознак туберкульозного запалення та неспецифічних змін в органах морських свинок з експериментальною моделлю туберкульозу при лікуванні різними співвідношеннями доз ізоніазиду з піридоксину гідрохлоридом. В умовах експерименту сполучення «ізоніазид — піридоксину гідрохлорид» 32 та 5 мг/кг, відповідно, призводить до відсутності специфічних та неспецифічних виявів запалення в легенях, печінці, нирках та селезінці.

Ключові слова

Туберкульоз легень, індекси ураженості, ізоніазид, вітамін В₆, оптимальне співвідношення, математична модель.

Загальновідомо, що вітамін В₆ допомагає нейтралізувати токсичний вплив ізоніазиду,

який використовують для лікування туберкульозу. Але досі відкрите питання оптимального поєднання доз цих препаратів з метою запобігання токсичного впливу ізоніазиду, а також

можливості використання вітаміну В₆ в умовах передозування цього препарату та оптимізації схеми лікування туберкульозу.

Мета роботи — провести морфологічну оцінку ураження внутрішніх органів (легень, печінки, нирок, селезінки) після лікування експериментального туберкульозу морських свинок різними співвідношеннями доз ізоніазиду та піридоксину гідрохлориду (вітаміном В₆) з метою виявлення оптимального поєднання препаратів, при лікуванні якими досягається якнайменше залишкове ураження внутрішніх органів.

Матеріали та методи

Для визначення лікувальних доз ізоніазиду використовували дані про його гостру токсичність (табл. 1). Так, доза ЛД₅₀ ізоніазиду для морських свинок становила 450 мг/кг. Загальноприйнятою терапевтичною вважають дозу, яка становить приблизно 10 % летальної (45 мг/кг). За середнє значення терапевтичної дози ізоніазиду взяли 32 мг/кг. Оскільки обробку даних виконуватимемо в напівлогарифмічних координатах, було знайдено десятковий логарифм числа 32. Потім, віднявши від одержаного результату 0,5, було знайдено нижню дозу у вигляді її логарифму, а додавши до логарифму середньої дози 0,5, знайдено логарифм верхньої дози (табл. 2). Після операції взяття антилогарифму одержано натуральні значення доз (10, 32 і 100 мг/кг). Оскільки вітамін В₆ не вважають таким, що лікує туберкульоз, то для нього принцип вибору доз дещо змінено. По-перше, найменшою щодо піридоксину гідрохлориду була нульова доза, тобто цей препарат не вводили. За середню дозу вибрано ту, яку найчастіше використовують на практиці (5 мг/кг), третю дозу вибрано за принципом, який застосовували для вибору доз ізоніазиду.

Отже, за планом кожен із чинників (ізоніазид і вітамін В₆) вивчали на трьох рівнях: для ізоніазиду це три дози — 10, 32 та 100 мг/кг, а для вітаміну В₆ — 0, 5 та 50 мг/кг. Таким чином було сформовано 9 груп тварин (по 5 у кожній) з різним режимом хіміотерапії.

- 1-ша група: лікування ізоніазидом у дозі 10 мг/кг.
- 2-га група: лікування дозою, що перевищує загальноприйняту втричі, тобто 32 мг/кг.
- 3-тя група: лікування дозою, що перевищує загальноприйняту у 10 разів, тобто 100 мг/кг.
- 4-та група: 10 мг/кг ізоніазиду + 5 мг/кг вітаміну В₆ (загальноприйняті дози).
- 5-та група: 10 мг/кг ізоніазиду + 50 мг/кг вітаміну В₆ (доза вітаміну В₆ у 10 разів перевищує загальноприйняту).

Таблиця 1. Токсикологічні показники ізоніазиду та піридоксину гідрохлориду для морських свинок

Показник, мг/кг	Ізоніазид	Піридоксину гідрохлорид
ЛД ₅₀	450,5 ± 40,63	2660,0 ± 83,41
ЛД ₀	63,4	374,6

Таблиця 2. Лікувальні дози ізоніазиду та вітаміну В₆ для морських свинок у вигляді натуральних чисел і їхніх логарифмів (ізоніазид *per os*, піридоксину гідрохлорид підшкірно)

Рівні	Ізоніазид (фактор 1)		Вітамін В ₆ (фактор 2)	
	Доза, мг/кг	Логарифм дози	Доза, мг/кг	Логарифм дози
1-й	10	1	(0 + 1)	0
2-й	32	1,5055	5	0,77815
3-й	100	2	50	1,70757

- 6-та група: 32 мг/кг ізоніазиду + 5 мг/кг вітаміну В₆.
- 7-ма група: 32 мг/кг ізоніазиду + 50 мг/кг вітаміну В₆.
- 8-ма група: 100 мг/кг ізоніазиду + 5 мг/кг вітаміну В₆.
- 9-та група: 100 мг/кг ізоніазиду + 50 мг/кг вітаміну В₆.

Контрольна група: морські свинки без лікування (тест на виживання).

Для експерименту взяли 50 морських свинок (мурчаків) із середньою масою тіла 250 г. Експериментальний туберкульоз викликали шляхом підшкірного введення мікобактерій лабораторного штаму H₃₇Rv у дозі 0,01 мг вологої маси в об'ємі 0,5 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Через 1,5 міс одну зі свинок забивали для контролю стану туберкульозного процесу, зумовленого інокуляцією мікобактерій. У забитої свинки виявлено гнійний абсцес у ділянці зараження та гнійне ураження регіону біля ділянки зараження лімфовузлів. Селезінка була різко збільшена, з багатьма осередками уражень. Печінка збільшена, пухка, вся у великих жовтих ураженнях. Легені — з численними великими та дрібними туберкульозними горбиками. Ураження оцінено в індексах ураженості (у. о.), за яких максимально виразні макроскопічні ураження всіх органів оцінено величиною в 100 у. о. (Р.О. Дрбакіна, 1963).

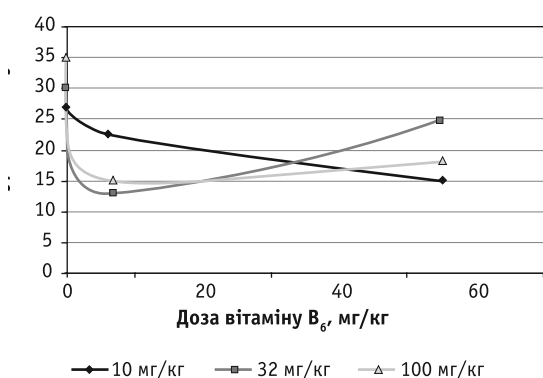
Результати та обговорення

Для забитої свинки контрольної групи цей індекс становив 90 у. о. У контрольній групі залишилося чотири морські свинки (тест на виживання). Вони загинули від генералізова-

Таблиця 3. Результати лікування експериментального туберкульозу у морських свинок ізоніазидом та вітаміном В₆ (ізоніазид *per os*, піридоксину гідрохлорид підшкірно)

Група	Доза, мг/кг		Індекс ураженості органів, у. о.					Середній індекс ураженості
	Ізоніазид	Вітамін В ₆	1	2	3	4	5	
1-ша	10	0	25	29	22	25	35	27,2
2-га	32	0	25	38	27	31	36	31,4
3-тя	100	0	35	39	34	36	33	35,4
4-та	10	5	22	19	24	35	19	23,8
5-та	10	50	23	17	10	7	19	15,2
6-та	32	5	7	16	9	13	17	12,4
7-ма	32	50	32	20	22	26	22	24,4
8-ма	100	5	17	7	24	19	11	15,6
9-та	100	50	38	16	7	20	7	17,6
10-та (контроль)	0	0	90*	100	100	100	100	98,0

Примітка. * Індекс ураженості морської свинки із групи контролю визначено до початку лікування тварин із основних груп.

Рис. 1. Залежність середнього індексу ураженості морських свинок від дози вітаміну В₆ за сталої дози ізоніазиду

ного туберкульозу протягом 1,5–2 міс. Індекс ураженості для всіх їх дорівнював 100 у. о. (табл. 3).

На тлі генералізованого туберкульозного процесу розпочали лікування тварин за рандомізованою схемою. Для цього кожну з них пронумеровано і, згідно зі схемою рандомізації, призначено в певну групу для запобігання виникненню систематичної похибки. Розділених на групи свинок тримали в окремих клітках.

Через 1,5 міс після ураження почали щоденне лікування: ізоніазид вводили *per os*, вітамін В₆ — під шкіру. Свинок із контрольної групи не лікували. Через 8 тиж лікування всі вони залишилися живими. Забиті за допомогою передозованого ефірного наркозу. Тваринам зробили розтин та оцінили макроскопічні туберкульозні ураження для кожної з них (див. табл. 3).

Отже, у разі сталої дози ізоніазиду 10 мг/кг збільшення кількості вітаміну В₆ у ряду його доз 0,5 та 50 мг/кг зумовлює постійне зменшення середнього індексу ураженості — 27,2; 23,8 та

15,2 % відповідно. Водночас за сталої дози ізоніазиду 32 мг/кг зазначені дози вітаміну В₆ (0,5 та 50 мг/кг) діють складніше (рис. 1). Спочатку середній індекс ураженості різко падає (від 31,4 до 12,4 %), а потім за дози 50 мг/кг знову стрімко зростає (до 24,4 %). Аналогічна залежність виявляється і за сталої дози ізоніазиду 100 мг/кг. Під дією вітаміну В₆ у дозах 0, 5 та 50 мг/кг середній індекс ураженості органів морських свинок також спочатку падає від 35,4 до 15,6 %, а потім зростає до 17,6 %. Такі результати демонструють складну залежність процесу лікування деструктивного туберкульозу морських свинок від доз ізоніазиду та вітаміну В₆.

Загалом найменший середній індекс ураженості органів 12,4 у. о. отримано у разі лікування деструктивного туберкульозу морських свинок ізоніазидом у дозі 32 мг/кг з вітаміном В₆ у дозі 5 мг/кг. Близьким до нього є середній індекс ураженості 15,2 у. о., отриманий за режиму хіміотерапії, до якого входили ізоніазид у дозі 10 мг/кг та вітамін В₆ у дозі 50 мг/кг (див. табл. 3).

Загальноприйнятим режимом хіміотерапії у клініці є співвідношення доз 10/5 мг/кг (ізоніазид/вітамін В₆), хоча експериментальних досліджень та математичного моделювання для обґрунтування саме цього співвідношення немає. Такий експеримент повинен закінчуватися побудовою адекватної математичної моделі, а для цього ми використали як отримані в експерименті з морськими свинками середні індекси ураженості їхніх органів, так і весь масив індексів ураженості всіх морських свинок.

Дані, наведені в табл. 3, дають змогу кількісно визначити вплив кожного з чинників (ізоніазиду та вітаміну В₆) на лікування експерименталь-

Таблиця 4. Результати лікування експериментального туберкульозу у морських свинок ізоніазидом та вітаміном В₆ (легені)

Група	Доза, мг/кг		Індекси ураженості легень кожної свинки (1—5-ї), у. о.					Середній індекс ураженості, у. о.
	Ізоніазид	Вітамін В ₆	1	2	3	4	5	
1-ша	10	0	20	10	10	10	20	14
2-га	32	0	10	10	20	10	10	12
3-тя	100	0	20	10	10	10	10	12
4-та	10	5	0	10	10	20	10	10
5-та	10	50	10	10	0	0	10	6
6-та	32	5	0	10	0	0	10	4
7-ма	32	50	10	0	10	0	0	4
8-ма	100	5	10	10	0	0	0	4
9-та	100	50	0	10	10	0	0	4
10-та (контроль)	0	0	40	40	40	40	40	40

ного туберкульозу, коли кожен препарат вивчали в трьох дозах.

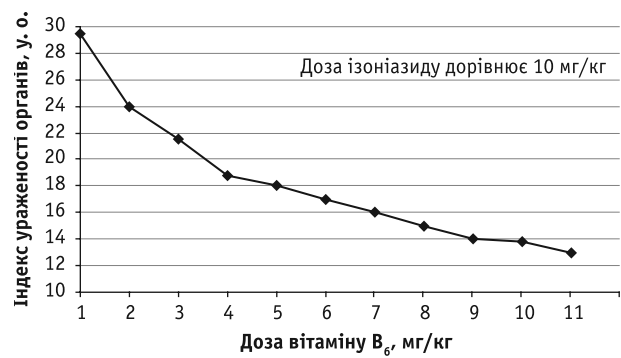
Обробку результатів експерименту здійснювали з урахуванням тільки середніх індексів ураженості в групах (табл. 4). Результати експерименту обробляли за допомогою ПЗ ПРІАМ та електронних таблиць MSExcel.

Однак, враховуючи міжвидову різницю між людьми та морськими свинками, екстраполяція результатів на людину потребує додаткового вивчення. Для цього належить провести клінічні дослідження, де буде враховане знайдене за моделлю співвідношення доз обох препаратів. Оскільки в експерименті виявлено значний вплив вітаміну В₆ (за застосування з ізоніазидом) на зменшення індексу ураженості органів тварин, то можна припустити, що терапія з використанням В₆ сприятиме ефективності лікування туберкульозу.

Треба зазначити, що в клініці найчастіше використовують ізоніазид у дозі 10 мг/кг. Якщо припустити, що механізм дії ізоніазиду з вітаміном В₆ для людей і для тварин є схожий, то подальші рекомендації щодо використання вітаміну В₆ спільно з ізоніазидом для людей можна надавати на підставі графіка залежності індексу ураженості органів від дози вітаміну В₆ на тлі сталої терапії ізоніазидом у дозі 10 мг/кг (рис. 2). Графік побудовано з використанням математичної моделі — рівняння регресії 1.

Як бачимо, значення індексу ураженості органів зменшується (за сталої дози ізоніазиду 10 мг/кг), що свідчить про позитивний вплив вітаміну В₆ на ефективність лікування генералізованого деструктивного туберкульозу у морських свинок.

Таким чином, можна рекомендувати посилену терапію вітаміном В₆ під час лікування ізоніазидом генералізованого деструктивного туберкульозу. Конкретну дозу вітаміну В₆ можна вибрати,

Рис. 2. Залежність індексу ураженості органів від дози вітаміну В₆ на тлі терапії ізоніазидом у дозі 10 мг/кг

ти, виходячи з умов лікування та керуючись наведеною на рис. 2 графічною закономірністю.

Проаналізуємо отримані результати на підставі індексів ураженості внутрішніх органів морських свинок з урахуванням паралельних дослідів (45 об'єктів).

Статистичну обробку результатів можна проводити за різними схемами, залежно від припущень щодо впливу тих чи тих чинників на результати експерименту. У попередніх розрахунках статистичний аналіз проводили на підставі двох основних передумов — це ймовірність логарифмічної залежності між дозою препарату та його біологічною дією та за умови використання лише середніх значень індексу ураженості органів для спрощення розрахунків.

У цьому разі ці ж самі експериментальні результати обробляли за складною схемою за допомогою спеціальної статистичної програми «Statistica 6». Цей підхід не потребує попередніх визначень характеру зв'язку між дозою досліджуваних речовин та їхньою фізіологічною дією. Крім того, він враховує вплив кожного з 5 паралельних дослідів на загальну картину і тому є об'єктивнішим.

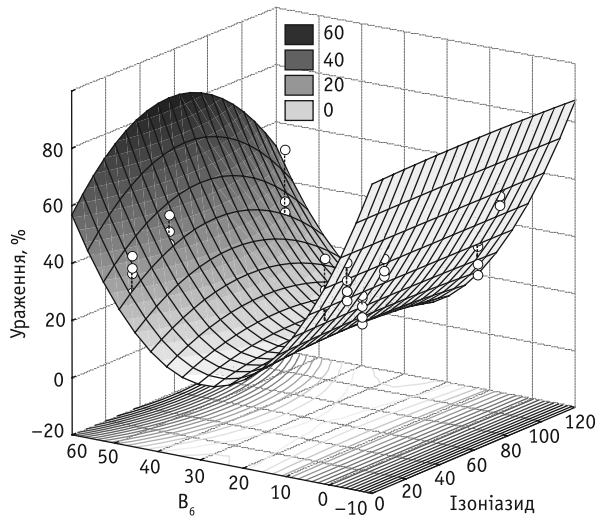


Рис. 3. Залежність індексу ураженості органів морських свинок (вісь Z) від доз ізоніазиду та вітаміну B₆ (осі X та Y)

Спеціальна схема експерименту такого типу (факторний експеримент 3² — означає два фактори на трьох рівнях) побудована так, що за 9 вимірювань перебирають усі можливі комбінації між ними. П'ятикратне повторення кожного з 9 вимірювань на додаткових тваринах дає змогу розрахувати, крім функціональних, ще й статистичні показники. На рис. 3 наведено тривимірний графік залежності індексу ураженості органів (вісь Z) від доз ізоніазиду (вісь X) та вітаміну B₆ (вісь Y).

Отже, на осі доз ізоніазиду (X) практично немає мінімальної точки, тобто індекс ураженості органів у вибраному діапазоні майже не залежить від дози ізоніазиду.

Проте на осі доз вітаміну B₆ (Y) ми маємо виразний мінімум, який припадає на дозу 26 мг/кг. Висока крутизна обох поверхонь свідчить, що навіть невелике відхилення від зазначеного мінімуму призводить до різкого зростання індексу ураженості.

Таким чином, можна зробити висновок, що діючи в клініці доза ізоніазиду є майже оптимальною (10 мг/кг), тобто подальше її зростання вже не призводить до лікувального ефекту. А доза вітаміну B₆ (5 мг/кг) є значно заниженою. З огляду на отримані результати пропонуємо дозу ізоніазиду не змінювати (10 мг/кг), а вітаміну B₆ збільшити майже у 5 разів — до 26 мг/кг. Звичайно, ці результати отримані лише на тваринах, тому для остаточного підтвердження їх у подальшому планують перевірити отримане співвідношення в клінічних умовах. Знайдено математичну залежність між індексом ураження органів морських свинок від доз ізоніазиду та

вітаміну B₆ та показано, що індекс ураженості органів у вибраному діапазоні майже не залежить від дози ізоніазиду.

Отже, доза ізоніазиду, яку використовують у клініці (10 мг/кг), оптимальна, а доза вітаміну B₆, як свідчать результати експерименту, потребує збільшення майже у 5 разів (26 мг/кг).

Мікобактерії туберкульозу по-різному впливають на кожний із внутрішніх органів: легені, печінку, селезінку, нирки. На підставі морфологічних досліджень кожного органа за певними об'єктивними ознаками можна напівкількісно оцінити ефективність лікування експериментального генералізованого туберкульозу ізоніазидом та вітаміном B₆ (Б.А. Курляндский, 1996; Г.М. Николаева, И.Р. Дорожкова, 1988; Е.Ф. Чернушенко, А.Л. Приймак і співавт., 1995; Р.Р. Каркищенко і співавт., 2001; М.Т. Клименко, 1998). Це дає змогу визначити спрямування лікувальної дії ізоніазиду та вітаміну B₆ в організмі.

Розгляньмо спільну дію ізоніазиду та вітаміну B₆ на легені в процесі терапії морських свинок з експериментальним туберкульозом. Лікувальна дія зазначених препаратів виражається в умовних одиницях (у. о.) під час морфологічного дослідження тканини легень (де 0 у. о. — оцінка, що характеризує здорові тканини, та 40 у. о. — максимально уражені). У табл. 4 наведено оцінку ураженості легень кожної свинки окремо та середні значення індексів ураженості легень у кожній групі.

Отже, за сталої дози ізоніазиду 10 мг/кг збільшення кількості вітаміну B₆ у ряду його доз 0, 5 та 50 мг/кг призводить до поступового зменшення середнього індексу ураженості легень — 14, 10 та 6 % відповідно. Водночас за сталої дози ізоніазиду 32 мг/кг зазначені вище дози вітаміну B₆ (0, 5 та 50 мг/кг) діють по-іншому. Спочатку середній індекс ураженості легень різко падає від 12 до 4 %, а потім за дози вітаміну B₆ 50 мг/кг не змінюється і становить 4 %. Аналогічна залежність виявляється і за сталої дози ізоніазиду 100 мг/кг: під дією доз вітаміну B₆ (0, 5 та 50 мг/кг) середній індекс ураженості легень також спочатку падає від 12 до 4 % та в подальшому за дози вітаміну B₆ 50 мг/кг залишається на рівні 4 %. Під час порівняння середніх індексів ураженості легень (див. табл. 4) із середніми індексами ураженості органів за сталих доз ізоніазиду 10 та 100 мг/кг відповідно зберігається тенденція до їхньої залежності від зростання доз вітаміну B₆ (0, 5 та 50 мг/кг). На противагу цьому, за сталої дози ізоніазиду 32 мг/кг виявлено значну різницю.

Загалом найменший середній індекс ураженості легень 4 у. о. отримано під час лікування деструктивного туберкульозу морських свинок

Таблиця 5. Індеси ураженості печінки під час лікування експериментального туберкульозу у морських свинок ізоніазидом та вітаміном В₆

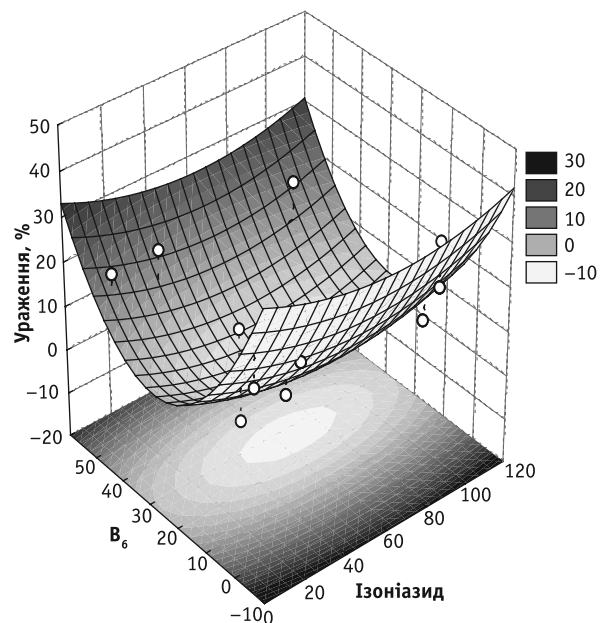
Група	Доза, мг/кг		Індеси ураженості					Середній індекс ураженості
	Ізоніазид	Вітамін В ₆	1	2	3	4	5	
1-ша	10	0	7	7	7	7	7	7
2-га	32	0	7	14	7	7	14	9,8
3-тя	100	0	7	21	14	14	21	16,8
4-та	10	5	14	7	14	14	7	9,8
5-та	10	50	7	7	0	0	7	5,6
6-та	32	5	7	14	7	7	7	8,4
7-ма	32	50	14	14	7	7	7	9,8
8-ма	100	5	7	14	7	7	7	9,8
9-та	100	50	14	14	7	7	7	9,8
10-та (контроль)	0	0	28	28	28	28	28	28

ізоніазидом у дозах 32 та 100 мг/кг. Близьким до цього результату є середній індекс ураженості 6 у. о., отриманий у разі режиму хіміотерапії, до якого входили ізоніазид у дозі 10 мг/кг та вітамін В₆ у дозі 50 мг/кг (див. табл. 4). За індексами ураженості легень кожної морської свинки, яку лікували препаратами в різних режимах хіміотерапії, проведено факторний експеримент.

На цьому графіку чітко простежується, по-перше, оптимальне співвідношення доз препаратів, за якого ураження легень є мінімальним (доза ізоніазиду від ≈ 20 мг/кг до ≈ 80 мг/кг і вітаміну В₆ — 28 мг/кг). По-друге, на протизаги дії доз вітаміну В₆ на величину Z зміна дози ізоніазиду в більший чи менший бік від оптимального показника лише незначно впливає на зменшення ураженості легень. Отже, можна зробити висновок, що процес лікування легень залежить від співвідношення доз ізоніазиду та вітаміну В₆, за якого зміна дози В₆ відносно оптимального значення є дуже обмеженою, а дози ізоніазиду можуть коливатися в ширших межах.

Цей результат також підтверджено і статистично.

Отже, специфічного ураження легень (0 у. о.) не спостерігається в разі лікування експериментального туберкульозу у деяких морських свинок всіма досліджуваними дозами ізоніазиду лише за умови поєднання його з вітаміном В₆. У результаті досліджень уперше визначено математичну модель дії ізоніазиду та вітаміну В₆ на легень в процесі лікування експериментального туберкульозу. Доведено, що згідно з математичною моделлю на індекс ураженості легень значно впливає вітамін В₆, при цьому зміна його дози від оптимальної дуже обмежена, а дози ізоніазиду можуть коливатися в ширших межах. Визначено оптимальну дозу вітаміну В₆, за якої індекс ураження легень морських свинок має

Рис. 4. Залежність індексу ураженості легень морських свинок (вісь Z) від доз ізоніазиду та вітаміну В₆ (осі X та Y)

мінімальне значення — 28 мг/кг. Відхилення доз від оптимального співвідношення може різко змінити лікувальний ефект.

Залежність індексу ураженості печінки від доз ізоніазиду та вітаміну В₆

Розгляньмо спільний вплив ізоніазиду та вітаміну В₆ на стан печінки при лікуванні експериментального туберкульозу морських свинок. За результатами факторного експерименту (3²) — лікування експериментального туберкульозу у морських свинок різними дозами ізоніазиду та вітаміну В₆ — визначили коефіцієнти математичної моделі (див. загальне рівняння 5,8), де описано цей процес. При цьому ступінь

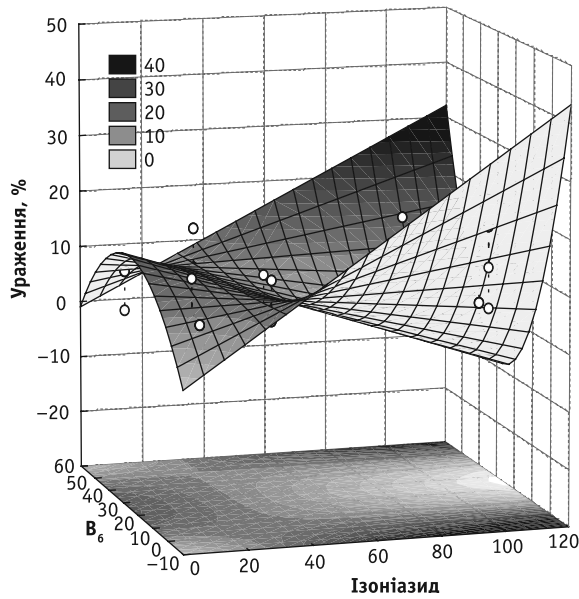


Рис. 5. Залежність індексу ураженості печінки морських свинок (вісь Z) від доз ізоніазиду та вітаміну В₆ (осі X та Y)

захворюваності на туберкульоз оцінювали за індексом ураженості печінки. Мета — виявлення оптимального співвідношення доз ізоніазиду та вітаміну В₆, за допомогою яких досягають щонайменшого залишкового ураження печінки. Оцінку здійснено за морфологічними характеристиками тканини печінки (табл. 5). Здорову тканину (індекс ураженості 0 у. о.) визначили лише в одній тварині 5-ї групи (50 мг/кг). У решти тварин усіх дев'яти груп тканини печінки мали різний ступінь ураженості — від 7 до 21 у. о., а у тварин контрольної групи максимальним було ураження 28 у. о.

Під час морфологічного дослідження тканини печінки тварин контрольної групи виявили дистрофічні зміни гепатоцитів, осередки специфічного запалення з казеозним некрозом та лімфоїдно-й епітеліоїдноклітинні інфільтрати і гігантські багатоядерні макрофаги по периферії.

У тварин 1-ї групи, яких лікували ізоніазидом у дозі 10 мг/кг, виявили повнокрів'я судин печінки, набряк паренхіми без туберкульозних запальних змін, гідропічну дистрофію гепатоцитів із великими порожнинами і лакунами у цитоплазмі. У тварин цієї групи середній індекс ураженості становив 7 у. о. У тварин 2- та 3-ї груп збільшення дози ізоніазиду до 32 та 100 мг/кг призводило до збільшення середнього індексу ураженості до 9,8 та 16,8 у. о. відповідно.

Поєднана дія ізоніазиду та вітаміну В₆ загалом сприяла зменшенню індексу ураженості печінки. Середній його показник у тварин 5-ї групи був найменшим (5,6 у. о.). У тканинах печінки тварин 4-ї групи, яких лікували ізоніазидом у дозі

10 мг/кг та вітаміном В₆ у дозі 5 мг/кг, виявили дистрофічні зміни і набряк гепатоцитів, повнокрів'я капілярів. У тварин 5-ї групи, які отримували ізоніазид у дозі 10 мг/кг та вітамін В₆ у дозі 50 мг/кг, структура гепатоцитів не змінювалася, були помірна дистрофія гепатоцитів, залишкові запальні явища (помірна лімфоїдноклітинна інфільтрація у міжбалковому просторі), а також кровонаповнення печінкових вен та капілярів (від незначного до помірного), однак це не супроводжувалося морфологічними ознаками туберкульозного запалення.

Отже, на підставі результатів аналізу даних (див. табл. 5) можна простежити такі тенденції: по-перше, збільшення доз ізоніазиду призводить до збільшення ступеня ураженості тканини печінки; по-друге, спільна дія ізоніазиду та вітаміну В₆ сприяє зменшенню індексу ураженості печінки; по-третє, найменше уражується печінка в разі хіміотерапії тільки ізоніазидом у дозі 10 мг/кг та ізоніазидом у дозі 10 мг/кг з вітаміном В₆ у дозі 50 мг/кг; по-четверте, у разі припинення введення ізоніазиду та вітаміну В₆ у дозах 10 і 5 мг/кг, 32 і 50 мг/кг, 100 і 5 мг/кг та 100 і 50 мг/кг відповідно спостерігався однаковий рівень ураженості тканин печінки (9,8 у. о.), тобто їхній стан не залежав від зміни доз препаратів (рис. 5).

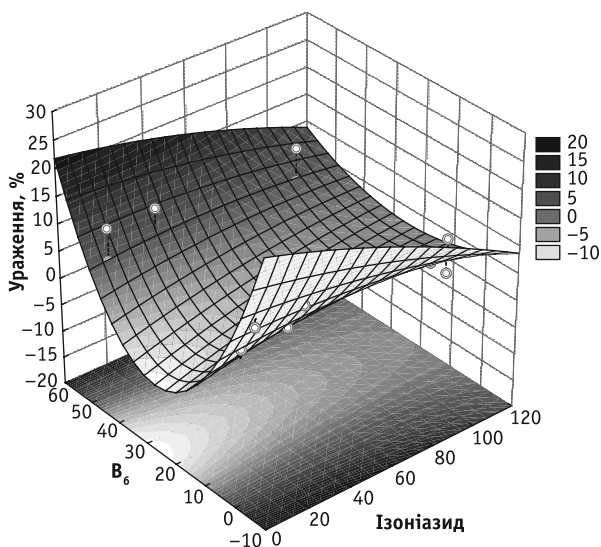
Розгляньмо вплив доз ізоніазиду та В₆ на стан селезінки морських свинок, хворих на деструктивний туберкульоз. Вирішення такого завдання передбачає: підбір математичної моделі; виконання експериментів за вимогами її типу (кількість експериментальних точок); аналіз експериментальних даних — підбір коефіцієнтів рівняння та його статистичний аналіз (рівень значущості p); визначення оптимального співвідношення доз.

Результати експерименту щодо стану селезінки наведено в табл. 6. У тварин 1-ї групи з експериментальним туберкульозом, яких лікували ізоніазидом у дозі 10 мг/кг, спостерігається виразне повнокрів'я тканин селезінки, не виявлено некротичних змін та морфологічних ознак туберкульозу. У тканинах тварин, яким призначали ізоніазид у дозі 10 мг/кг та вітамін В₆ по 5 мг/кг, структура селезінки збережена, морфологічних ознак туберкульозу не виявлено, місцями помітна виразна макрофагальна реакція на набряк її тканин. У тварин 5-ї групи, яких лікували ізоніазидом у дозі 10 мг/кг з вітаміном В₆ у дозі 50 мг/кг, структура селезінки збережена, помірне кровонаповнення тканин, запальних та некротичних змін немає.

У селезінці тварин 6-ї групи, яких лікували ізоніазидом у дозі 32 мг/кг з вітаміном В₆ у дозі 5 мг/кг, структура селезінки збережена, запальних та некротичних змін немає.

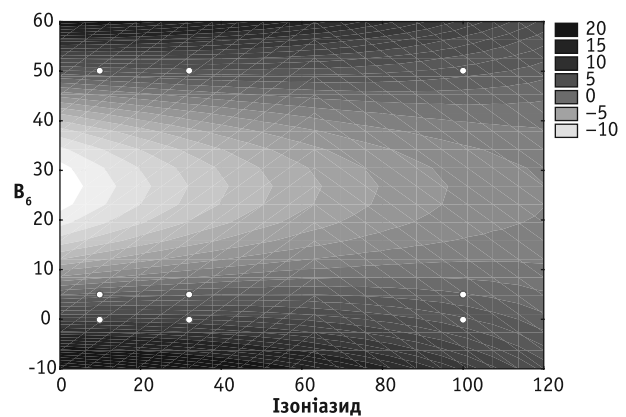
Таблиця 6. Результати лікування експериментального туберкульозу у морських свинок ізоніазидом та вітаміном В₆ (селезінка)

Група	Доза, мг/кг		Індекси ураженості, у. о.					Середній індекс ураженості
	Ізоніазид	Вітамін В ₆	1	2	3	4	5	
1-ша	10	0	6	6	6	6	6	6
2-га	32	0	6	6	6	6	6	6
3-тя	100	0	0	6	6	0	0	2,4
4-та	10	5	0	0	0	0	0	0
5-та	10	50	6	0	0	0	0	1,2
6-та	32	5	0	0	0	6	0	1,2
7-ма	32	50	6	6	6	0	0	3,6
8-ма	100	5	0	0	0	0	0	0
9-та	100	50	6	0	0	0	0	1,2
Контроль	0	0	24	24	24	24	24	24

Рис. 6. Залежність індексу ураженості селезінки морських свинок (вісь Z) від доз ізоніазиду та вітаміну В₆ (осі X та Y)

Висновки

Наочно оцінити наведену модель ліпше за допомогою тривимірного графіка (рис. 6). З графіка добре видно, що вплив на Z доз вітаміну В₆ та ізоніазиду досить складний, і за оптимальної дози (28 мг/кг) він мінімальний (відповідає найбільшій лікувальній дії). Як збільшення дози

Рис. 7. Співвідношення доз ізоніазиду та вітаміну В₆, що впливає на індекс ураженості селезінки (відтворено зміною кольору)

В₆, так і її зменшення призводять до різкого зростання Z (тобто до різкого зменшення лікувального ефекту). Детальніше це демонструє контурний графік (рис. 7). Спостерігається мінімальне ураження селезінки за доз ізоніазиду 10 мг/кг і В₆ 28 мг/кг.

Таким чином, стан селезінки залежить від співвідношення доз ізоніазиду та вітаміну В₆, в якому зміна дози В₆ від оптимального значення дуже обмежена, а дози ізоніазиду можуть коливатися в ширших межах.

Список літератури

- Бартова А.І., Шурило О.А., Трофімова П.С. та ін. Сучасні підходи щодо проведення бактеріологічної ідентифікації мікобактерій // Укр. пульмонол. журн.— 2013.— № 3.— С. 28–32.
- Боровиков В.П., Боровиков І.П. Statistica. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows.— М.: Информ.-издатель. Дом «Филинг», 1997.— 608 с.
- Волошина В.В. Ефективність лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень та анемію: автореф. дис. канд. ...мед. наук: 14.01.26. АМН України.
- Гайова Л.В., Барбова А.І., Трофімова П.С. та ін. Визначення оптимального співвідношення дози ізоніазиду та вітаміну В₆ для лікування експериментального туберкульозу у морських свинок // Укр. хіміотерапевт. журн.— 2005.— № 1–2 (20).— С. 1–4.
- Григорівський В.В. Особливості клініко-морфологічної диференційної діагностики туберкульозу і інших гранулематозних запальних уражень опрно-рухової системи // Ортопедія, травматологія і протезування.— 2002.— № 2.— С. 95–102.
- Дорожжова І.Р. Характеристика микобактеріальної попу-

Ін-т фізйотерпії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського.— К., 2003.— 20 с.

- лянии при прогрессирующих и неактивных формах туберкулеза легких Тез. докл. 6 съезда фтизиатров в Беларуси, Минск, 1998.— С. 180—182.
7. Драбкина Р.О. Пара-аминосалициловая кислота в химиотерапии туберкулеза // Врачеб. дело.— 1955.— № 10.— С. 938—843.
 8. Драбкина Р.О. Микробиология туберкулеза.— М.: Гос. изд. мед. лит., 1963.— 255 с.
 9. Інструкція про клінічну класифікацію туберкульозу та її застосування /Затверджено наказом МОЗ України № 499 від 20.10.2003 р.
 10. Кобелева Г.В., Ковалева И.Ф., Григорьева Е.А. Состав и морфологическая характеристика летальных исходов от туберкулеза // Пробл. туб.— 2002.— № 5.— С. 52—55.
 11. Кузовська С.Д. Гістологічні зміни легень людини при розвитку мітотичної інвазії на фоні туберкульозного запального процесу: автореф. дис. канд. ...мед. наук: 14.03.09.— Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця.— К., 2002.— 19 с.
 12. Курляндский Б.А. Профилактическая токсикология в преддверии третьего тысячелетия // Токсикол. Вестник.— 1996.— № 1.— С. 2—4.
 13. Лисенков А.Н. Математические методы планирования многофакторных медико-биологических экспериментов.— М.: Медицина, 1979.— 344 с.
 14. Максимов В.Н. Многофакторный эксперимент в биологии.— М.: Изд-во Моск. ун-та, 1980.— 280 с.
 15. Мішин В.Ю., Чуканов В.І., Вилегжанін С.В. Ефективність стандартного режиму хіміотерапії при лікуванні вперше виявлених хворих на деструктивний туберкульоз легень з бактеріовиділенням // Пробл. туб.— 2001.— № 7.— С. 13—18.
 16. Норейко Б.В. Фтизіатрія і пульмонологія // Учбовий посібник для лікарів інтернів і фтизіатрів.— Донецьк: «Каштан», 2003.— 243 с.
 17. Струков А.И., Соловьева И.П. Морфология туберкулеза в современных условиях.— М.: Медицина, 1986.— 228 с.
 18. Фещенко Ю.І., Гайова Л.В., Шурило О.А., Пленов С.М. Спільне використання вітаміну В₆ та ізоніазиду в лікуванні деструктивного туберкульозу: Монографія.— Корсунь-Шевченківський: «Корсунський видавничий дім "Всесвіт"».— 2012— 219 с.
 19. Шаповалов В.П., Кухарчук О.Л., Квапсицький Б.І., Кузьмін М.М. Синдром пульморенальної дисфункції у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень // Буковинський мед. вісн.— 2002.— № 3.— С. 133—137.
 20. Allen K.A.R.R., Fourie T.G., von Gruenewald K.G. et al. New four-drug fixed-dose combination of treatment of tuberculosis: Abstr. 30th IUATLD World Conf. lung. Health. Madrid. 14—18 Sept., 1999 // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 1999.— Vol. 3, N 9 (Suppl. 1).— P. 50.
 21. Codecasa L.R., Besozzi G. Acceptance of isoniazid preventive treatment by close contacts of tuberculosis cases: 692 subject Italian study // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 1998.— Vol. 2, N 3.— P. 208—212.
 22. Oursler K.K., Moor R.D., Bschai W. Survival of patients with pulmonary tuberculosis: clinical and molecular epidemiologic factors // Clin. Infect. Dis.— 2002.— Vol. 34, N 6.— P. 752—759.

Л.В. Гаевая

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Токсическое воздействие противотуберкулезных средств на жизненно важные органы и исследование протектного действия пиридоксина при интоксикации противотуберкулезными средствами

Цель работы — провести морфологическую оценку поражения внутренних органов (легких, печени, почек, селезенки) после лечения экспериментального туберкулеза морских свинок различными соотношениями доз изониазида и пиридоксина гидрохлорида (витамина В₆) с целью выявления оптимального сочетания препаратов, при лечении которыми достигается меньшее остаточное поражение внутренних органов.

Материалы и методы. Для воспроизведения экспериментального туберкулеза можно использовать различные виды животных: морских свинок, кроликов, белых мышей, крыс, собак, обезьян и др. С диагностической целью чаще используют морских свинок, поскольку они обладают высокой чувствительностью к микобактериям туберкулеза человеческого и бычьего типа. Морские свинки являются наиболее удобными объектами для экспериментального изучения вопросов иммунитета и аллергии при туберкулезе. По характеру проявления реакций на туберкулезную инфекцию реакции у собак подобны реакциям человека, поэтому они также являются важными объектами для исследований. Крысы и мыши используются как животные, несколько резистентные к туберкулезу. Для химиотерапии наиболее удобными животными являются белые мыши, для которых есть возможность применения препаратов в малом количестве и за короткие сроки опыта. Для воспроизведения экспериментального туберкулеза используют тот тип микобактерий туберкулеза, который является вирулентным для данного вида животных.

Результаты и обсуждение. На основании анализа данных, приведенных в табл. 5, можно проследить такие тенденции: во-первых, увеличение доз изониазида приводит к увеличению степени пораженности ткани печени; во-вторых, совместное действие изониазида и витамина В₆ в целом способствует уменьшению индекса пораженности печени; в-третьих, наименьшая выраженность поражения печени имеет место в случае химиотерапии только изониазидом в дозе 10 мг/кг и изониазидом в дозе 10 мг/кг и витамином В₆ в дозе 50 мг/кг; в-четвертых, в случае прекращения изониазида и витамина В₆ в дозах (10 и 5) мг/кг, (32 и 50) мг/кг, (100 и 5) мг/кг и (100 и 50) мг/кг соответствен-

но имел место одинаковый уровень пораженности тканей печени (9,8 в. о.), и таким образом состояние тканей печени не зависело от изменений величин доз препаратов.

Выводы. Приведенные примеры представляют результаты гистологических исследований признаков туберкулезного воспаления и неспецифических изменений в органах морских свинок с экспериментальной моделью туберкулеза при лечении различными соотношениями доз изониазида и пиридоксина гидрохлорида. В условиях эксперимента соединение «изониазид — пиридоксина гидрохлорид» 32 и 5 мг/кг, соответственно, приводит к отсутствию специфических и неспецифических проявлений воспаления в легких, печени, почках и селезенке.

Ключевые слова: туберкулез легких, индексы поражения, изониазид, витамин В₆, оптимальное соотношение, математическая модель.

L.V. Gaeva

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Toxic effect of antituberculosis drugs on vital organs and research of pyridoxine protective actions during antituberculosis drugs intoxication

Objective — to conduct morphological evaluation of the internal organs damage (lungs, liver, kidney, spleen) after experimental treatment of tuberculosis in guinea pigs by different doses of isoniazid and pyridoxine hydrochloride (vitamin B₆) in order to identify the optimal combination of drugs that leads to less residual internal organs lesion.

Materials and methods. To reproduce experimental tuberculosis was used various kinds of animals: guinea pigs, rabbits, white mice, rats, dogs, monkeys, etc. For diagnostic purposes was used guinea pigs because they are highly sensitive to the human *Mycobacterium tuberculosis* and bovine type. Guinea pigs are the most convenient object for experimental study of the immunity and allergy issues during tuberculosis. By the type of manifestations dog's reactions on TB infection similar to human response, so they are also important targets for research. Rats and mice are used as animal more resistant to tuberculosis. For the chemotherapy the most convenient animals are white mice, for which there is the possibility of using drugs in small amounts and for a short time experience.

Results and discussion. Based on the analysis, is traced such tendencies: firstly, an increase in dose of isoniazid increases the degree of damage of the liver tissue; secondly, the combined effect of isoniazid and vitamin B₆ helps to reduce the overall index of liver damage; thirdly, the lowest level liver damage occurs in the case of chemotherapy only with isoniazid at a dose of 10 mg/kg and isoniazid 10 mg/kg in combination of vitamin B₆ 50 mg/kg; Lastly, in the event of discontinuance of isoniazid and vitamin B₆ at doses (10 and 5) mg/kg (32 and 50) mg/kg (100 and 5) mg/kg (100 and 50) mg/kg, respectively, had same level of liver tissue damage (9.8 v.o.), and thus the state of the liver tissue was not dependent on changes in the quantities of doses of drugs.

Conclusions. The examples are the results of histological studies signs of tubercular inflammation and non-specific changes in the organs of guinea pigs with experimental model of tuberculosis treatment by various ratios of doses of isoniazid in combination with pyridoxine hydrochloride. In the experiment model «INH — pyridoxine hydrochloride» 32 and 5 mg/kg, respectively, leads to reducing of specific and non-specific manifestations of inflammation in the lung, liver, kidney and spleen.

Key words: tuberculosis, indices of infestation, isoniazid, vitamin B₆, the optimal mathematical model.

Контактна інформація:

Гайова Людмила Володимирівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри біоорганічної та біологічної хімії
01601, м. Київ, просп. Перемоги, 34
Тел. (044) 454-49-19
E-mail: ludmilagaevaya@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 18 травня 2015 р.