

2. Залипаева Т.Л. Распространение лямблиоза в г. Перми // Мед. паразитология и паразитарные болезни. 2002. – №1. – С. 35-36.
3. Сергиев В.П. Паразитарные болезни человека, их профилактика и лечение / В.П. Сергиев, М.Н. Лебедева, А.А. Фролова, Н.А. Романенко // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1997. – №2. – С. 8-11.
4. Покровский В.И. Роль инфекционных факторов в патологии желудочно-кишечного тракта // Мед. паразитология. 1997. – №3. – С. 3-5.
5. Лисенко А.Ч. Влияние инвазированности детей нематодами на поствакцинальный иммунитет / А.Ч. Лисенко, Э.В. Фельдман, Е.А. Рибалка // Мед. паразитология. 1991. – №5. – С. 34-36.
6. Кузнецов Н.П. Синдром эндогенной интоксикации при инвалидизирующих формах аллергодерматозов у детей, методы терапевтической коррекции. / Н.П. Кузнецов, Н.П. Торопова, О.А. Синявская и др. – Екатеринбург, 1997. – 32 с.
7. Horton J. Albendazole: a review of anthelmintic efficacy and safety in humans // Parasitology. 2000. – Vol.121. – P. 8113-32.
8. Крамарев С.А. Лямблиоз. Диагностика, клініка, лікування. / С.А. Крамарев, И.Б. Єршова // Метод. рекомендації. – К.: НМУ ім. акад. О.О. Богомольця, ЛМУ, 2005. – 21 с.

### **ГЕЛЬМИНТОЗЫ В УКРАИНЕ: СОВРЕМЕННАЯ СИТУАЦИЯ ПРОБЛЕМЫ**

*Козьярин И.П., Ивахно А.П., Чорна В.В., Махнюк В.М.*

*В статье представлены данные относительно распространения паразитарных заболеваний, влияния их на состояние здоровья населения Украины, методов профилактики гельминтозов.*

### **HELMINTHIASIS IN UKRAINE: CURRENT PROBLEM'S SITUATION**

*I.P. Koziarin, O.P. Ivakhno, V.V. Chorna, V.M. Makhniuk*

*The article presents data on the spread of parasitic diseases, their impact on the health status of the population of Ukraine, methods of helminthiasis prevention.*

УДК:616.24:547.823/.824:546.171.5:544.165

### **ТЕОРЕТИЧНО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБґРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ВІТАМІНУ В<sub>6</sub> В УМОВАХ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ІЗОНІАЗИДОМ**

*Гайова Л.В.*

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця*

З давніх часів зі спостережень лікарів відомі основні клінічні особливості непереносимості лікарських препаратів. Проблема ускладнень, які виникають при терапії лікарськими засобами, поступово привертає до себе увагу сучасних лікарів та науковців. Це особливо стосується тих захворювань, лікування яких є довготривалим і потребує введення значних доз лікарських засобів. Зок-

рема, хворим на туберкульоз необхідним є прийом протитуберкульозних препаратів упродовж багатьох місяців, років [Беленький М.Л., 1963; Бялик И.Б. и соавт., 1996; Машковский М.Д., 1988; Різниченко А.О. та спів-авт., 2006].

Поширення туберкульозу в Україні за останні роки набуває характеру епідемії. Зниження рівня життя широкого загалу на-

селення робить проблему протидії цій хворобі довготривалою та поширеною фактично на всі верстви суспільства.

На початку 90-х років не тільки в Україні, але й у багатьох країнах світу туберкульоз знову став проблемою. Ця хвороба змінилася і за багатьма своїми проявами відкинула нас у минуле століття [Фещенко Ю.І. та співат., 2003].

Дев'яності роки 20-го століття знову привернули увагу всього світу до проблеми туберкульозу. Це пов'язано з ростом захворюваності, появою важких її форм зі смертельними наслідками в країнах Західної Європи, США, в Україні та Росії, тоді як ще не так давно туберкульоз розглядали як хворобу, що зникає [Bailey B. et al., 2001; Oswald G.R. et al., 1999].

Щорічно у світі на туберкульоз захворюють 7-10 млн. чоловік, а загальна кількість хворих на земній кулі досягає 50-60 млн. чоловік. Це співставимо з кількістю населення України. На думку експертів ВООЗ, якщо ситуація не зміниться, то впродовж найближчих 30 років на туберкульоз занедають не менше, ніж 90 млн. чоловік і 30 млн. помруть від цього захворювання. У даний час на туберкульоз страждають не менше, ніж 9 млн. чоловік (близько 60% припадає на країни, що розвиваються). Майже 3-4 млн. людей щорічно помирають від туберкульозу, причому серед них близько 1 млн. жінок.

Зважаючи на ці цифри зростання частоти специфічної патології в багатьох країнах світу за останні роки, збільшення смертності від цього захворювання, особливо серед працездатного населення, Всесвітня організація охорони здоров'я в 1995 р. визначила туберкульоз глобальною небезпекою. Відповідно до критеріїв ВООЗ та динаміки захворюваності туберкульозом Україна в 1995 р. ввійшла до числа країн, охоплених епідемією туберкульозу.

Визначена ВООЗ з 1995 р. глобальна епідемія туберкульозу характеризується такими особливостями:

- *M. tuberculosis* передається в основному повітряно-крапельним шляхом;
- третина населення земної кулі вже інфікована *M. tuberculosis*;

- інфекція може призводити до розвитку хвороби швидко (первинне прогресування хвороби) або через багато років після первинної інфекції (хвороба ендогенної реактивності);
- туберкульоз посідає перше місце серед причин смерті від інфекційних хвороб дорослого населення, знищуючи 3-4 млн. людей щороку;
- 8-10 млн. нових випадків туберкульозу виявляються щороку й очікується, що інцидентність буде дедалі зростати;
- більшість хворих на туберкульоз проживають у країнах, що розвиваються;
- ефективна хіміотерапія була доступною впродовж 50 років, однак вона вимагає перегляду в зв'язку з множинною резистентністю до антибактеріальних препаратів та зниженням ефективності лікування.

Отже, на сьогодні розрізняють триєдину проблему щодо епідемії туберкульозу: по-перше, це є зростання захворюваності на так званий типовий туберкульоз; по-друге, це є епідемія, що обумовлена хіміорезистентним туберкульозом, та поширюється швидкими темпами, створюючи велику небезпеку; по-третє, це є епідемія, що обумовлена туберкульозом на тлі СНІДу та серед ВІЛ-інфікованих.

Усі протитуберкульозні препарати поділяються на дві групи: 1) життєво важливі засоби, які застосовують для лікування вперше виявлених хворих; 2) резервні препарати, що використовують для пацієнтів, у яких попередні курси хіміотерапії були неефективними через стійкість *M. tuberculosis*, або непереносимість.

Такий поділ хіміопрепаратів відповідає виділенню протитуберкульозних препаратів першого (для вперше виявлених хворих) і другого ряду (для пацієнтів, що одержували хіміотерапію раніше). Ця класифікація була запропонована в 1952 р. і застосовувалася до 1983 р. На сьогодні відновлений принцип двоетапного антибактеріального лікування вперше виявлених хворих на туберкульоз: упродовж перших 2-3 місяців. При цьому застосовують 4, іноді 5 хіміопрепаратів (початкова фаза), надалі, як правило, – 2 або 3 препарати. Одночасне призначення декількох бактерицидних препаратів дозволило скоротити тривалість хіміотерапії до 6-

8 міс. [Хоменко А.Г, 1996; Хоменко А.Г, 1983; Хоменко А.Г, 1992; Хоменко А.Г, 1991]. Зокрема, в практиці хіміотерапії ще в 1955 р. було відомо комбіноване застосування кількох хіміопрепаратів з метою запобігти стійкості *M. Tuberculosis* [Шумейко В.М, Овруцький В.М, 2001]. Спочатку використовували комбінацію стрептоміцину та НАСК, що забезпечувала достатньо високий терапевтичний ефект. Потім – ізоніазиду і ПАСК, а також одночасно трьох хіміопрепаратів – ізоніазиду, стрептоміцину і ПАСК, принаймні впродовж перших місяців лікування тощо.

За даними багатьох авторів ефективність хіміотерапії залежить від давності захворювання, тобто є різною серед уперше виявлених, хворих з рецидивами і хворих на

хронічний туберкульоз. Показники припинення бактеріовиділення становлять відповідно: 85,9-89,0% при вперше виявленому туберкульозі, 63,8 75,0 – у разі рецидиву та 45,3% у хронічно хворих, а за наявності туберкульозу легень зполірезистентними *M. tuberculosis* не перевищує 50-65%. Показники смертності залежно від давності хвороби коливаються від 1,5 до 8% у пацієнтів з уперше виявленим туберкульозом та від 22,3 до 45,2% при хронічній формі захворювання.

Розглянемо сучасний стан хіміотерапії хворих на туберкульоз в Україні. Для кожної категорії хворих на туберкульоз розроблені нові стандартні режими хіміотерапії, які дещо відрізняються від тих, що рекомендовані ВООЗ (табл. 1) [Фещенко Ю.И. та співавт., 2004].

Таблиця 1. Основні стандартні режими хіміотерапії.

№ категорії	Дефініції	В Україні ([106], Наказ №499 від 28.10.03, 30 с.)		Рекомендації ВООЗ ([157], С. 79-80)	
		початкова фаза	фаза продовження	інтенсивна фаза	фаза продовження
1-ша	Вперше діагностований туберкульоз легень з бактеріовиділенням	2HRZS(E) 2HRZ <sub>3</sub> E <sub>3</sub> 2HRZS(E) 2HRZ <sub>3</sub> E <sub>3</sub>	3HRZ 3H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub>	2EHRZ (SHRZ)	6 HE
	Вперше діагностований туберкульоз без бактеріовиділення із значним ураженням	2HRSZ <sub>3</sub> E <sub>3</sub> 2HRZE <sub>3</sub> 2HRSZ <sub>3</sub> E <sub>3</sub> 2HRZ <sub>3</sub> E <sub>3</sub>	3HRZ <sub>3</sub> 3H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub>	2EHRZ (SHRZ)	4 HR
	Вперше діагностований туберкульоз позалегеновий у важкій формі	2HRZS(E) 1HRZ <sub>3</sub> E <sub>3</sub> 2HRZS(E) 1HRZ <sub>3</sub> E <sub>3</sub>	3HR 3H <sub>3</sub> R <sub>3</sub>	2EHRZ (SHRZ)	4H <sub>3</sub> R <sub>3</sub>
2-га	Рецидив туберкульозу легень	2HRZSE 1HRZE 2HRZSE 1HRZE	5HRE(Z) 5H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> E <sub>3</sub> (Z <sub>3</sub> )	2SHRZE/1HRZE 2SHRZE/1HRZE	5H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> E <sub>3</sub> 5HRE
3-тя	Вперше діагностований без бактеріовиділення	2HRZ 2HRZ 2HRZ 2HRZ	4HR 4H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> 4HRZ(E) 4H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub> (E)	2HRZ 2HRZ 2HRZ	6HE 4HE 4H <sub>3</sub> R <sub>3</sub>
4-та	Хронічний тублегень	2HRZ3S 4HRZE 2HRZSE 4HRZE	6HRE (Z) 6 H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> E <sub>3</sub> (Z <sub>3</sub> )		Препарати 2-го ряду

Примітки: R – рифампіцин, H – ізоніазид, S – стрептоміцин, E – етамбутол, Z – піразинамід, Т – тіоацетазон – стандартні протитуберкульозні препарати.

Як видно з табл. 1, стандартний режим лікування 4-5-ма препаратами (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол та/або стрептоміцин) впродовж перших 3-4-х міс. щоденно або через день, передбачає довготривалий загальний курс лікування впродовж 6 міс. і більше.

Аналіз сучасних режимів хіміотерапії туберкульозу та їх ефективності показує, що побічні ефекти при індивідуалізованій терапії були відзначені в 24,6% випадків та в 5-6,7% випадків вони носили невстановлений характер і вимагали відмінити терапію [Солодова Г.Б., 2001]. При стандартній хіміотерапії побічні ефекти виникали у 40,2%, у той же час у 23,5% вони були невстановленої природи.

Сучасну хіміотерапію туберкульозу можна назвати програмованою, тому що вона заснована на застосуванні певних комбінацій хіміопрепаратів упродовж різних термінів із урахуванням результатів клінічних досліджень. Але запрограмовану хіміотерапію вдається провести не всім хворим. Відхилення від рекомендованих комбінацій хіміопрепаратів мають місце через виявлення стійкості мікобактерій до лікарських препаратів, побічні ефекти або повну непереносимість певних препаратів. Недостатній ефект лікування також може потребувати індивідуалізації лікування.

На сьогодні розрізняють наступні групи препаратів, що діють на МБТ: основні, що діють бактерицидно, – ізоніазид (доза 5-10), рифампіцин (доза 10), піразинамід (доза 25-35), стрептоміцин (доза 15); ефективні, але діючі переважно бактериостатично – етамбутол (доза 25-35), канаміцин (доза 15), етіонамід (доза 12-15), протіонамід (доза 12-15); помірно ефективні, що діють тільки бактериостатично, – капреоміцин (капостат) (доза 15), амікацин (доза 15), віоміцин (флориміцин) (доза 15), циклосерин (доза 10-15), офлоксацин (ципро-флоксацин) (доза 8-12) та малоефективні бактерио-статично – ПАСК (доза 150-200), тіоацетазон (тібон) (доза 2-2,5), (доза наведена в мг/кг). До найбільш ефективних протитуберкульозних засобів (препаратів 1-ї групи) належить ізоніазид, тобто ізоніазид є лідером серед протитуберкульозних препаратів. Його застосовують при всіх формах цієї патології. Важливо, що

він впливає на поза- та внутрішньоклітинні бактерії, при цьому виявляючи однакову активність щодо мікобактерій, розміщених внутрішньо- та позаклітинно. Ізоніазид є найбільш активний щодо мікобактерій туберкульозу, які швидко розвиваються та менше активний щодо мікобактерій туберкульозу, які розмножуються в макрофагах повільно. Він діє на клітини в стані спокою лише в великих концентраціях. Так, у розведенні 1:32000000 повністю затримує в середовищі Сотона ріст мікобактерій туберкульозу. Ізоніазид не впливає на інші патогенні мікроорганізми. Більш чутливими до цього препарату є мікобактерії людини, ніж мікобактерії бичачого чи пташиного родів. Після прийому хворим у середину, ізоніазид швидко і повністю всмоктується із ШКТ, і в крові та рідких середовищах і органах хворого в перші години створюється висока бактериостатична концентрація. Максимальний рівень активного ГНК в крові визначається через 1,5-2 год. Ізоніазид характеризується високою проникністю, але вміст його в органах не відповідає вмісту в крові. Крім того, рівень препарату в здоровій та ураженій туберкульозом тканині легень також відрізняється. На ділянках запалення ексудативного характеру концентрація ізоніазиду зазвичай є високою. Навпаки, в стінці каверни, інкапсульованих вогнищах і особливо в їх казеозному центрі він виявляється в незначних кількостях. Ізоніазид та його метаболіти виводяться із організму в основному нирками. Препарат метаболізується у печінці шляхом ацетилювання до неактивних форм, а інтенсивність цього процесу залежить як від екзогенних, так і від спадкових факторів. Останнє обумовлює дозу препарату та його терапевтичну ефективність [Фещенко Ю.І., 1996].

*M. tuberculosis* та *M. bovis* високочутливі до ізоніазиду, який пригнічує ці мікроорганізми в концентрації 0,02 мкг/мл. Для придушення інших видів мікобактерій необхідна концентрація ізоніазиду від 1 до 10 мкг/мл [Фещенко Ю.І. та співавт., 2003].

Характерним у лікуванні різних форм туберкульозу є використання комбінацій кількох препаратів. Так, ізоніазид призначається в комбінації з іншими протитуберкульозними препаратами, а також з піридоксином

та глютаміновою кислотою, тіаміном. Доза має бути індивідуальною. Як правило, ізоніазид призначають по 300 мг 2-3 рази на добу. Максимальна разова доза складає 600 мг. Дітям його призначають по 5-15 мг/кг на добу. Після ін'єкції бажаний відпочинок у ліжку не менше 1 год. Іноді призначають вводити препарат інгаляційно.

Клітини *M. tuberculosis* поглинають ізоніазид. За допомогою каталази-пероксидази відбувається окислювання ізоніазиду та перетворення в активний продукт (інтермедіат), який згубно діє на бактеріальну клітину (див. рис. 2).

На думку деяких авторів, можна простежити ідентичність схем формування стійкості мікобактерій до різних хімічних препаратів через виникнення мутацій у деяких генах, які відповідають за структури, – мішені [Фещенко Ю.И., 1996; Фещенко Ю.И., Мельник В.М., 1998; Фещенко Ю.И. та співавт,

2004; Фещенко Ю.И., Петренко В.М., 1994; Фещенко Ю.И. та співавт, 1998; Фещенко Ю.И., Мельник В.М., 1998; Фещенко Ю.И. та співавт, 2003]. В табл. 2 означені деякі механізми стійкості мікобактерій до антимікробних препаратів.

Хіміопрепарати справляють неоднакову дію на мікробну клітину (табл. 2). Одні з них діють на стінки бактерій, руйнуючи пептидоглікан, ліпопротеїдну фракцію та пригнічуючи функцію та дифузію через цитоплазматичну мембрану; інші – пригнічують синтез нуклеїнових кислот шляхом порушення метаболізму РНК і ДНК, вибіркової дії на плазміни, мітохондрії, інгібування РНК-полімерази, утворення розривів у ланцюзі ДНК, пригнічення реплікації ДНК; ще інші впливають на функції рибосом, що призводить до руйнації цитоплазми та гранулярного апарату [Фещенко Ю.И. та співавт, 2003].

Таблиця 2. Механізм стійкості мікобактерій до антимікробних препаратів.

Препарат	Механізм дії	Гени, відповідальні за стійкість	Мутанти (імовірність частоти)	Механізм стійкості
Ізоніазид	Інгібування синтезу міколової кислоти	kat-каталаза-пероксидаза inh-енол-АСР-редуктаза ahpC-лкілгідропероксидредуктаза	47-58 21-34 10-15	Мутації в гені kat призводять до втрати активності інтермедіатіві-зоніазиду. Суперекспресія гена inh забезпечує продовження синтезу міколової кислоти і спричиняє інактивацію активного інтермедіатуізоніазиду. Мутації в гені ahpC сприяють детоксикації активного інтермедіатуізоніазиду;
Рифампіцин	Інгібування ДНК = залежної РИК = полімерази	rpo (β-субодиниця РНК-олімерази)	96-98	Мутації призводять до зниження здатності ферменту зв'язуватися з рифампіцином
Фторхінолони	Інгібування ДНК-гідрازی (то-поізомерази ІУ)	gyr (субодиниця А ДНК-гідрازی)	79 94	Зниження афінності ферменту до препаратів фторхінолонової групи

На сьогодні ізоніазид, як один із найефективніших лікарських засобів для лікування цього захворювання, застосовується при всіх формах цієї патології. Він впливає на поза- та внутрішньоклітинні бактерії. Бактерицидна дія ізоніазиду здійснюється через пригнічення синтезу міколової кислоти в бактеріальній стінці та руйнування цитоплазми

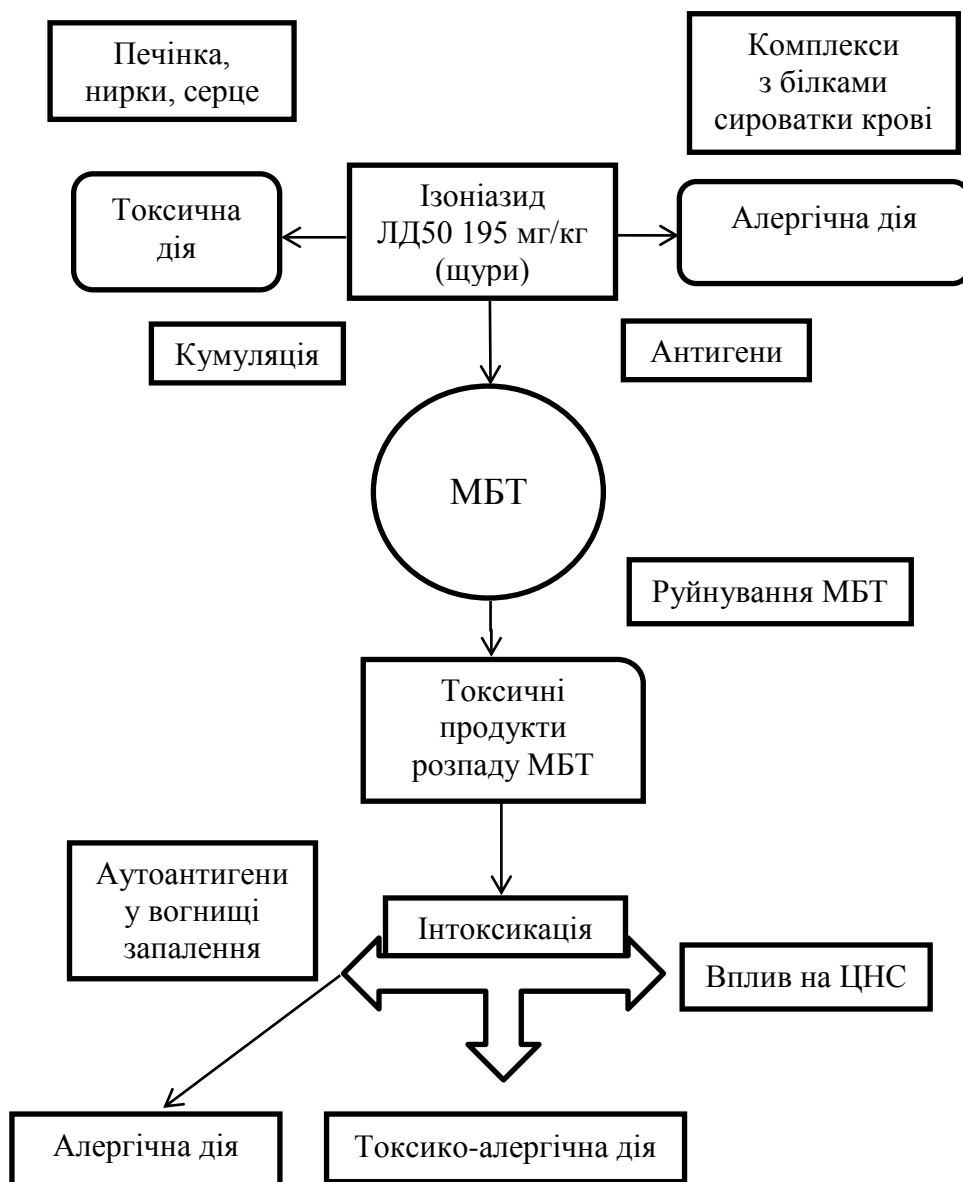
і її гранулярної субстанції, що складається з ДНК. Ізоніазид спроможний знищити понад 90% *M. tuberculosis* за 7 днів застосування. Серед протитуберкульозних препаратів ізоніазид відрізняється від інших здатністю проявляти не тільки бактериостатичну, але і бактерицидну дію. Саме тому структурні особливості молекули ізоніазиду є принци-

пово важливими і використовуються як відповідальні за протитуберкульозну дію при прогнозуванні активності різних сполук в рамках логіко-структурного методу [Голендер В.Е., Розенблат А.Б., 1983; Голиков С.Н., 1978; Голиков С.Н. и соавт., 1973; Голиков С.Н. и соавт., 1986; Гольшевская В.И. и соавт., 1995].

Розглянемо розвиток побічних явищ при лікуванні хворих на туберкульоз. Розви-

ток побічних ефектів при лікуванні хворих на туберкульоз ізоніазидом залежить від низки причин. З одного боку мають значення форма його прийому, доза та термін лікування, взаємодія з іншими лікарськими засобами. З іншого боку важливу роль відіграє вік організму хворого, функціональний стан комплексу внутрішніх органів і систем, характер індивідуальної реактивності, алергічна налаштованість організму (рис. 1).

Рисунок 1. Побічна дія, що може мати місце при лікуванні туберкульозу препаратом ізоніазид.



Виникнення побічної дії значно ускладнює проведення антибактеріальної терапії хворих на туберкульоз, знижує її ефективність. Важливість ефективності антибактеріальної терапії не викликає сумніву, але да-

ні літератури щодо цього зводяться головним чином до констатації проявів та частоти розвитку побічної дії і опису окремих випадків.

### Загальна характеристика побічної дії ізоніазиду.

Відомо, що побічні явища, або побічна дія – це сукупність клінічних симптомів порушення функції органів, які виникають у хворого при введенні туберкуло статичних препаратів. Згідно з класифікацією І.С. Чекмана [12], небажані побічні реакції, що виникають при застосуванні лікарських засобів, можуть біти об'єднані у більш загальне збірне поняття, а саме – ускладнення фармакотерапії. При цьому різні прояви ускладнень доцільно розділити на такі групи: алергічні процеси негайного та сповільненого типу; токсичні ускладнення, зумовлені абсолютним чи відносним передозуванням лікарського засобу; порушення імунобіологічних властивостей організму; синдроми відміни.

Крім того, зважаючи на специфічність туберкульозу як інфекційного процесу, характерними проявами хіміотерапії саме туберкульозної інфекції є такі побічні ефекти, як:

- прояви, пов'язані з великим розпадом МБТ під впливом ізоніазиду з утворенням токсичних продуктів розпаду і підвищеною внаслідок цього інтоксикацією та впливом на ЦНС;
- виникнення алергічних реакцій;
- порушення імунітету;
- дисбактеріози (іноді).

Узагальнення проявів побічної дії, що можуть мати місце при лікуванні туберкульозу ізоніазидом, наведено на рис. 1.

Встановлено також, що випадків побічної дії при монотерапії ізоніазидом (16%) трапляється набагато менше, ніж при сполученні ізоніазиду з кількома (двома та більше) протитуберкульозними засобами (84%). При цьому, серед системних побічних дій переважають алергічні реакції (36%), ускладнення з боку ЦНС (36%) та порушення серцево-судинної системи (20%).

З точки зору клінічної токсикології, особливий інтерес викликають ускладнення фармакотерапії туберкульозу, пов'язані саме з токсичною дією ізоніазиду, що розвивається внаслідок тривалого застосування цього засобу (протягом місяців та декількох років) і кумуляції препарату та/або його метаболітів в органах і тканинах хворої людини. Відомо, що ізоніазид виводиться з організму переважно нирками, меншою мірою – слизо-

вою оболонкою шлунку і кишечника, і при порушенні видільної функції нирок може виникати побічна дія внаслідок його кумуляції. Крім того, тривале застосування ізоніазиду може призводити до порушень функцій печінки, центральної нервової системи, серцево-судинної системи. Разом з тим, ізоніазид, меншою мірою, ніж інші протитуберкульозні препарати (стрептоміцин, рифампіцин, піразинамід тощо), здатний утворювати комплекси з білками сироватки крові, які в певних випадках стають антигенами, що викликає алергічні реакції в організмі.

Виходячи з високої частоти та клінічної значущості проявів токсичної дії ізоніазиду при тривалій терапії туберкульозного процесу, важливим завданням клінічної фармакології та токсикології є пошук лікарських засобів, що протидіють саме таким несприятливим ефектам фармакотерапії ізоніазидом, що виникають при передозуванні препарату. В цьому відношенні важливе місце посідає вітамін В<sub>6</sub>, вітамери (піридоксин, піридоксаль, піридоксамін) та коферментні (фосфорильовані) форми якого мають структурну подібність до похідних ізонікотинової кислоти, що застосовуються як хіміотерапевтичні засоби. Нами проведено токсикологічні дослідження, які дозволили стверджувати про наявність вираженої захисної дії вітамінів групи В<sub>6</sub> щодо розвитку процесів ускладнень під дією ізоніазиду. Про це свідчать значення захисного індексу (ЗІ 2.5-4.6) [3]. У дослідях *in vitro* нами показано, що МІК ізоніазиду дорівнює 0,03 мкг/мл [5].

При проведенні комплексної оцінки перспектив застосування препаратів вітамінів групи В<sub>6</sub> в умовах передозування ізоніазиду. Нині удосконалення методу лікування туберкульозу з використанням ізоніазиду та піридоксину, на основі оптимізації їх співвідношення, є найбільш доцільним та актуальним. Виходячи з наведеного, мета наших досліджень полягала у проведенні теоретично-експериментального аналізу застосування препаратів вітаміну В<sub>6</sub> при отруєнні ізоніазидом.

Токсико-біохімічний аналіз механізмів дії досліджуваних препаратів та теоретично-експериментальне обґрунтування на пряму проведених нами досліджень наведено на рис. 1.

### **Ізоніазид та МБТ. Інгібування синтезу міколової кислоти.**

Порушення синтезу мі конової кислоти як складової частини стінки бактеріальних клітин є одним з провідних механізмів біохімічної дії ізоніазиду. Ізоніазид поглинається *M. tuberculosis*, де відбувається його окислювання за допомогою каталази пероксидази і перетворення на активний проміжний продукт – радикал [R·], можливість утворення якого підтверджено квантово-хімічними розрахунками [6]. Вважають, що саме цей радикал згубно діє на синтез міколової кислоти – елементу бактеріальної стінки (1) [11].

### **Ізоніазид, піридоксин гідрохлорид, піридоксальфосфат (ПФ) та МБТ. Утворення гідрозонів.**

Ізоніазид взаємодіє з ПФ, піридоксальфосфатом, утворюючи гідрозони, які здатні перетворюватися на радикали, енергетичну вигідність утворення яких підтверджено квантово-хімічними дослідженнями, та які руйнівні діють на МБ. Аналогічні за структурою гідрозони – фтивазид, салюзид, метазад відомі як протитуберкульозні препарати [9-11].

Експериментальні дослідження показали, що вітаміни групи В<sub>6</sub> при сумісному використанні з ізоніазидом здатні суттєво посилювати бактеріостатичну дію останнього і знижувати його токсичні властивості [5]. У зв'язку з цим, виникає питання щодо молекулярного механізму дії такої композиції.

Ізоніазид є структурним аналогом вітамерів вітаміну В<sub>6</sub>, тобто антиметаболітом піридоксину, тому, як аналог субстратів кіннази та оксидази, підлягає метаболічним перетворенням, що призводить до утворення анти коферментів, які конкурують за сайти зв'язування на молекулі апоферменту з природним коферментом. Саме тому ми передбачили, що структурні аналоги ізоніазиду – ПФ та піридоксин – також можуть виявляти протитуберкульозну активність. Вивчення процесів гальмування росту МБ туберкульозу ізоніазидом, ПФ та піридоксином у дослідженнях *in vitro* показало, що застосування піридоксину у концентрації 6,2 мкг/мл разом з ізоніазидом та 7,8 мкг/мл ПФ разом з ізоніа-

зидом приводить до значного зменшення концентрації ізоніазиду від величини МК 0,03 до 0,0035 мкг/мл, а тим самим, ідо зниження токсичних співвідношеннях [5].

Ізоніазид взаємодіє з ПФ, піридоксальфосфатом, утворюючи гідрозони, які:

- здатні утворювати радикали, що руйнівні діють на МБ;
- модифікують піридоксальфосфат-залежні ферменти;
- є потужними інгібіторами кіннази та оксидази, тобто ферментів, що беруть участь у біосинтезі вітамінів В<sub>6</sub> та ПФ;
- легше виводяться з організму, тим самим знижуючи концентрацію В<sub>6</sub>.

### **Порушення обміну амінокислот та простих білків МБТ ізоніазидом.**

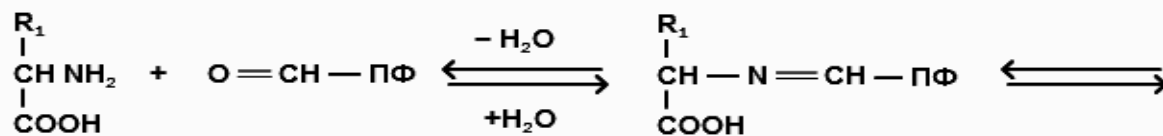
Як, відомо, піридоксальфосфат є коферментом амінотрансфераз, за участі яких перебігає процес пере амінування α-амінокислот, що призводить до утворення нових амінокислот [7]. Схему зазначеного процесу пере амінування, за участю піридоксаль-5-фосфату, наведено на рис. 2 [7].

На першій стадії відбувається взаємодія між α-амінокислотою та піридоксальфосфатом, який знаходиться у вигляді комплексу з ферментом – амінотрансферазою. В результаті цієї реакції відщеплюється молекула води і утворюється основа Шифа 1. Далі відбувається зворотнє перегрупування, за рахунок переходу атому водню від залишку амінокислоти до вуглецевого атому піридоксальфосфату. При цьому утворюється основа Шифа 2. Під дією води, основа Шифа 2 розпадається з утворенням α-кетокислоти і піридоксамінофосфату (в комплексі з ферментом).

На другій стадії піридоксамінофосфат реагує з іншою α-кетокислотою з утворенням основи Шифа 3, перегрупування якої спричиняє утворення основи Шифа 4. При взаємодії з водою основа Шифа 4 розкладається до нової амінокислоти і піридоксальфосфату, який знову зможе вступати в реакцію пере амінування. Зазначений процес відбувається за умов наявності α-амінокислоти, α-кетокислоти та ферменту, який містить як кофермент піридоксальфосфат.

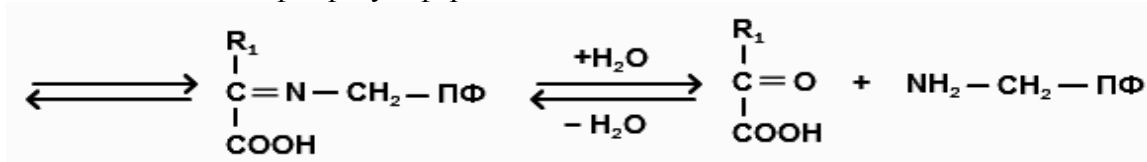


## I.

 $\alpha$ -Амінокислота

Комплекс піридоксаль-фосфату з ферментом

Основа Шифа 1

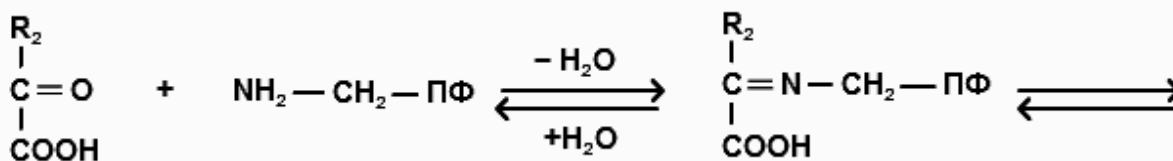


Основа Шифа 2

 $\alpha$ -Кетокислота

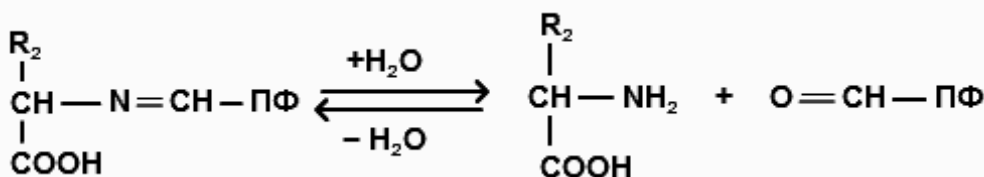
Комплекс піридоксаміно-фосфату з ферментом

## II.

 $\alpha$ -Кетокислота

Комплекс піридоксаміно-фосфату з ферментом

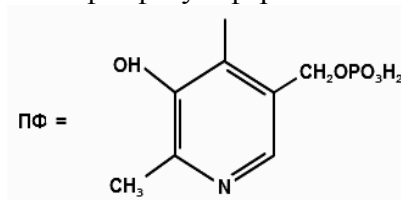
Основа Шифа 3



Основа Шифа 4

 $\alpha$ -Амінокислота

Комплекс піридоксаль-фосфату з ферментом

Рисунок 2. Схема утворення  $\alpha$ -амінокислоти за участю  $\alpha$ -амінокислоти,  $\alpha$ -кетокислоти та піридоксальфосфату.

Нами було встановлено припущення, що ізоніазид, за рахунок гідразидної групи, здатний втручатися у вищенаведений каталітичний цикл, призводячи до його порушення. Наявність вільної аміногрупи дозволяє молекулі ізоніазиду вступати у взаємодію з піридоксальфосфатом за аналогічною схемою [7]. Але в цьому випадку, замість  $\alpha$ -кетокислоти, продуктами реакції будуть ізонікотинова кислота та  $\alpha$ -гідразінокарбонова кислота. Запропонована схема також включає дві стадії (рис. 3).

На першій стадії ізоніазид реагує з піридоксальфосфатом з відщепленням води та утворенням гідра зону 1. Перегупування гідра зону 1 призводить до гідра зону 2, який, в

свою чергу, гідролізується до 4-піридинкарбонової (ізонікотинової) кислоти та гідразонопіридоксальфосфату.

На другій стадії, гідразонопіридоксальфосфат реагує з  $\alpha$ -кетокислотою з утворенням гідра зону 3, який гідролізується до  $\alpha$ -гідрізинокарбонової кислоти та супроводжується вивільненням піридоксальфосфату. Таким чаном, порушується ланцюжок метаболізму за участю піридоксальфосфату.

Можна припустити, що роль ізоніазиду зводиться до джерела гідразильної групи, яка вбудовується в молекули амінокислот, в порушених перетворень амінокислот призводить до загибелі мікобактерій туберкульозу. З метою перевірки можливості реалізації

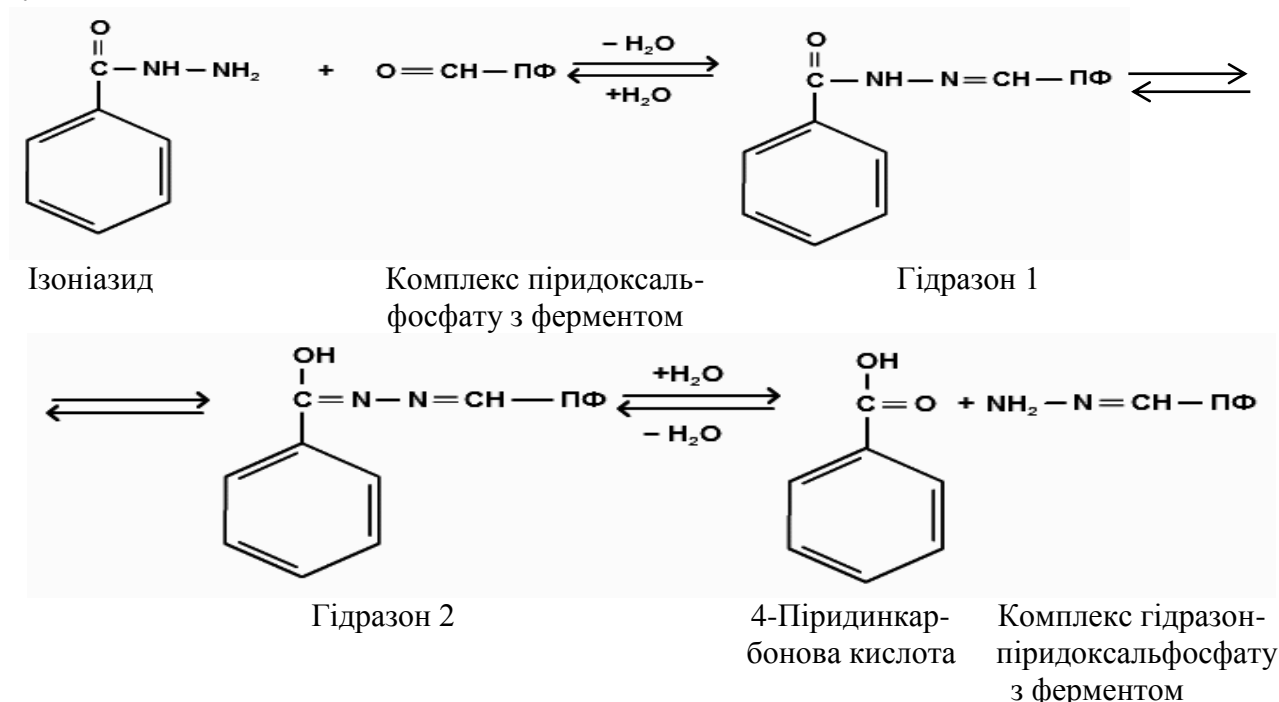
такої схеми, нами було проведено молекулярне моделювання основних етапів цього процесу за квантово-хімічними методами [7].

Отже, взаємодія ізоніазиду з ПФ призводить до порушення нормального метаболізму АК та простих білків з утворенням чужорідних для організму молекул (ізонікотинової кислоти та гідразидів) і, таким чином, до гальмування росту МБ. За допомогою квантово-хімічних розрахунків визначені енергетичні характеристики процесів взаємодії ПФ з ізоніазидом[7].

За допомогою квантово-хімічних розрахунків визначено також енергії окислення вітамінів групи В<sub>6</sub>, ізоніазиду, гідразонів. Показано, що ці сполуки характеризуються близькими та низькими значеннями енергії утворення відповідних радикалів [8].

Отримані результати дають підстави вважати, що високо ймовірним етапом молекулярної дії протитуберкульозних засобів є утворення вільних радикалів, які здатні порушувати нормальний метаболізм та розвиток МБ.

I.



II.

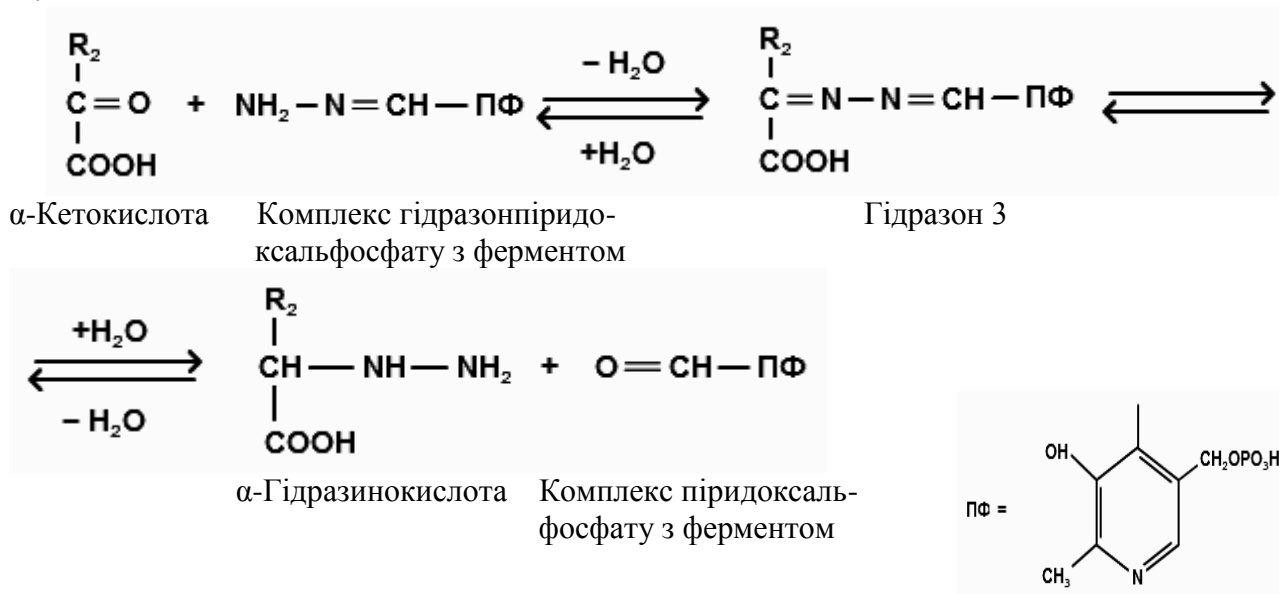


Рисунок 3 Схема утворення  $\alpha$ -гідразинокарбонової кислоти за участю піридоксальфосфату, ізоніазиду та  $\alpha$ -кетокислоти.

### Вплив генів *oxy*, *kat*, *inh* МБТ на утворення активної форми ізоніазиду [R].

Мутації у гені (*Kat*) призводить до його інактивації, і тому активна форма ізоніазиду не утворюється.

Ген *inh* підвищує активність ферменту фенол-кислої фосфатредуктази, яка каталізує біосинтез міколової кислоти. Міколова кислота є складовою частиною бактеріальної стінки особливо юних мікобактеріальних клітин, що розмножуються. Ізоніазид чинить бактерицидну дію, особливо на юні МБТ, що розмножуються, пригнічуючи синтез міколової кислоти у мікобактеріальній стінці та руйнуючи цитоплазму і її гранулярну субстанцію, що складається з ДНК. Ізоніазид спроможний знищити понад 90% *M. tuberculosis* після 7 днів застосування [11].

Мутації у гені *inh* призводить до активації експресії гена *inh*, а отже – до підвищення вмісту фенол-кислої фосфатредуктази, що придушує інгібувальну дію ізоніазиду, беручи участь у детоксикації його активної форми.

У багатьох МБТ ген *ahp* контролюється геном *oxy*, що регулює відповідь на окис-

ний шок. Ген *ahp* кодує алкілгідронексидредуктазу. Цей фермент бере участь у детоксикації активної форми ізоніазиду.

У зв'язку із порушенням функції генів *oxy* та *ahp* у клітинах *M. tuberculosis* не відбувається, ймовірно, детоксикації проміжного продукту (активної форми) ізоніазиду, тому МБ стають більш чутливими до препарату.

Дослідження з визначення протекторної дії ізоніазиду та вітамінів групи В<sub>6</sub> відносно внутрішніх органів морських свинок за умов експериментального туберкульозу мають на меті допомогти знайти співвідношення між дозами ізоніазиду і В<sub>6</sub>, що є важливим для оптимізації схеми лікування туберкульозу та оцінки антитоксичної дії вітамінів В<sub>6</sub> за умов передозування ізоніазиду.

На фоні генералізованого туберкульозного процесу нами було проведено лікування тварин (морських свинок) за рандомізованою схемою. З цією метою сформовано 10 груп (по 5 тварину кожній) з різним режимом хіміотерапії [1,2] (табл. 3).

Таблиця 3.

Дози, мг/кг	Специфічне запалення	Неспецифічне запалення, побічна дія
10	У більшості тварин не визначалися Прояви – у вигляді залишкових епітеліоїдноклітинних гранульом	Незначні та великі вогнища неспецифічного запалення. Легені – виражене повнокров'я тканин. Печінка – виражене повнокров'я кровопостачальних капілярів, набряк тканин, гідропічма дистрофія гепатоцитів. Селезінка – повнокров'я тканин. Нирки – набряк тканин
32	Значно зменшені прояви туберкульозного запального процесу – подекуди поодинокі епітеліоїдноклітинні гранульоми та лімфоїд-ноклітинні інфільтрати	Посилення повнокров'я тканин. Посилення дистрофічних змін. Легені – виражене повнокров'я тканин. Печінка – посилення дистрофічних змін у вигляді гідропічної та зернистої (білкової) дистрофії. Селезінка – посилення повнокров'я тканин. Нирки – помірні дистрофічні зміни
100	Повне зникнення туберкульозних вогнищ у легенях	Легені – збереження невеликих вогнищ неспецифічного запалення. Нирки – дистрофія, що супроводжувалася посиленням повнокров'я. Печінка – у гепатоцитах визначалася білкова дистрофія. Селезінка – у тканинах посилювався набряк і місцями визначалася макрофагальна реакція

Дози, мг/кг	Специфічне запалення	Неспецифічне запалення, побічна дія
10+5	Зникнення туберкульозних змін у паренхімі легенів	Легені – зберігалася неспецифічна запальна реакція по периферії бронхів. Печінка – помірні дистрофічні зміни. Нирки – посилення повнокрів'я та набряк. Селезінка – посилення макрофагальної реакції
10+50	Морфологічних ознак туберкульозу не визначено у всіх досліджених органах	Легені – помірне неспецифічне запалення. Нирки – помірні дистрофічні зміни виявлено у цитоплазмі гепатоцитів і епітелії
32+5 <sup>1</sup>	Повне зникнення ознак туберкульозного запального процесу	Повне зникнення неспецифічної запальної реакції. Нирки, печінка – зменшення повнокрів'я та дистрофічні зміни паренхіматозних органів. Селезінка – набряк не визначався
32+50	У легенях ознак специфічного для туберкульозу запалення не визначено. Особливість – залишкові зміни туберкульозного ураження у селезінці	Легені – посилення десквамативного бронхіту. Печінка – визначені дистрофічні зміни у вигляді гідропічної дистрофії. Нирки – дистрофія визначена у епітелії звивистих каналців
100+5	Зникнення ознак туберкульозного запалення у всіх досліджуваних органах	Легені – посилення неспецифічного запального процесу і повнокров'я, особливо у нижніх долях. Нирки, печінка – явища помірної білкової (зернистої) дистрофії визначалися у епітелії нирок і гепатоцитах
100+50	Зникнення ознак туберкульозного запалення у всіх досліджуваних органах	Легені – зберігалися явища неспецифічного запального процесу, розташовані, головним чином, перибронхіально. Значне посилення повнокров'я кровопостачальних капілярів міжальвеолярних перетинок. Печінка – явища білкової дистрофії, набряк, повнокров'я. Нирки – у тканинах зерниста (білкова) дистрофія

Порівнюємо результати лікування туберкульозу морських свинок дозами 10, 32, 100 мг/кг тільки ізоніазидом та у сполученні з піридоксином (табл. 3). Для ізоніазиду тільки у випадку доза 100 мг/кг спостерігається повне зникнення туберкульозних вогнищ у легенях. Спостерігається значна побічна для всіх випадків лікування ізоніазидом. У сполученнях ізоніазиду з піридоксином

практично у всіх дослідних групах ознак туберкульозного запалення не виявлено, крім випадку (32+50) мг/кг, де виявлено залишки туберкульозного запалення у селезінці. Найменші ознаки побічної дії виявлено у випадках (10+50) та (32+5) мг/кг, що є кращим результатом лікування (за морфологічними ознаками) у порівнянні з лікуванням дозами (10+5), де побічна дія є більш значною.

### Висновки

У процесі лікування туберкульозу мурчаків із застосуванням різних співвідношень ізоніазиду та піридоксину гідрохлориду показано, щонайменші прояви побічної дії, за морфологічними ознаками, виявлено у випадках застосування доз 10 мг/кг ізоніазиду +50 мг/кг вітаміну В<sub>6</sub> та 32 мг/кг ізоніазиду +5 мг/кг вітаміну В<sub>6</sub>, що є кращим результатом лікування у порівнянні з лікуванням дозами 10 мг/кг ізоніазиду +5 мг/кг вітаміну В<sub>6</sub>, де побічна дія є більш значною.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Гайова Л.В. Хіміо-терапевтичний журнал / Л.В. Гайова, О.А. Журило, Ж.Є. В'ялих, Л.С. Бобкова. 2005. – №1-2. – С. 1-4.
2. Гайова Л.В., Журило О.А., В'ялих Ж.Є., Трінус Ф.П. 11 Укр. пульмонолог. журнал. 2005, – №1. – С.49-51.
3. Гайова Л.В. / Сучасні проблеми токсикології. 2004. – №4. – С. 21-26.
4. Гайова Л.В. Ліки. / Л.В. Гайова, В.М. Овруцький, Л.С. Бобкова та ін. 2002. – №1. – С. 94-99.
5. Гайова Л.В. / Укр. пульмонолог. журнал. / Л.В. Гайова, Н.І. Шарикіна, Л.С. Бобкова та ін. 2002. – №2, – С. 54-57.
6. Губський Ю.І. Моделювання процесів окислення ізоніазиду та інших протитуберкульозних засобів / Ю.І. Губський, Л.В. Гайова, Л.С. Бобкова / Мед. Хімія. 2004. – Т.6, – №4, – 813 с.
7. Губський Ю.І. Мед. хімія, Ю.І. Губський, Л.В. Гайова, Л.С. Бобкова. 2004. – Т.6, – №3. – С. 8-13.
8. Губський Ю.І. Мед. хімія. / Ю.І. Губський, Л.В. Гайова, Л.С. Бобкова, О.А. Васильченко. 2004. – Т.6, – №2. – С. 5-10.
9. Мороз А.М. / Русский мед.журн. 1996. – №5, – С. 55-57.
10. Фещенко Ю.І. // Лікування та діагностика. 1996. – №2, – С. 34-36.
11. Фещенко Ю.І. Хіміорезистентний туберкульоз. / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник, А.В. Коблянська. – К.: Здоров'я. 2003. – 136 с.
12. Чекман И.С. Осложнения фармакотерапии. – К.: Здоров'я, 1980. – 236 с.
13. Brown A, Mallett M., Fiser D., Arnold W.C. // Pediat. Phaimacol. 1984, – V.3, – №4. – P. 199-202.
14. Brown A., Mallett M., Fiser D., Arnold W.C. // Pediat. Pharmacol. 1984. – V.4. – №3. – P. 199 202.
15. Chapman S.W., Henderson H.M. // Curr. Opin. Inlect Dis. 1994, – V.7, – №2. – P. 231-237.
16. Hartmann E., Barre Ph., Frederich M. // Pediatrie. 1983. – V.38, – №1, – P. 43-45.
17. Oswald G.ft, Afanasiev N.Y., Cegielski J.P., Binkin N.J. // Lancet. 1999. – Sep., 354 (9183). – 103 p;
18. Prokie D. Jugosl. pedijat. / D. Prokie, D. Trandafilovie, K. Prokie. 1984, – V.27, – №1. – 2 p. РЖТоксикология, 1985. –12.75.531.
19. Route P. Cah. Anestliesiol / P. Route, P. Cougot, Ch. Virenque. 1983. – V.31, – №4. – P. 389-390.
20. Rusch-Geides S. / Infection. 1999. – Suppl.2. – P. 17-18.
21. Youssv I.W. J. An. esp. pediat. / I.W. Youssv, A. Cahuana, B. Feijoo, J. Pou. 1983. – V.18, – №2. – P. 148-149.

**ТЕОРЕТИЧЕСКИ-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ОБОСНОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАМИНА В<sub>6</sub> В УСЛОВИЯХ ФАРМАКОТЕРАПИИ ИЗОНИАЗИДА**

*Гаевая Л.В.*

*В статье рассмотрены современные аспекты и проблемы применения препаратов витамина при отравлении изониазидом. Проведена комплексная оценка перспектив применения препаратов витамина В<sub>6</sub> в условиях фармакотерапии изониазидом.*

*В процессе лечения туберкулеза морских свинок соотношениями изониазида и тиридоксин гидрохлорида показано, что наименьшие проявления побочного действия (по морфологическим признакам) наблюдались в случаях применения доз 10 мг/кг изониазида +50 мг/кг витамина В<sub>6</sub> и 32 мг/кг изониазида +5 мг/кг итамина В<sub>6</sub>, это наилучший результат лечения в сравнении с лечением дозами 10 мг/кг изониазида + 5 мг/кг витамина В<sub>6</sub>, где побочное действие более выражено.*

**THEORETICALLY-EXPERIMENTAL ANALYSIS OF PROSPECTS OF APPLYING  
OF THE VITAMIN B<sub>6</sub> PREPARATION IN THE CASE  
OF POISONING WITH IZONIAZIDUM**

*L.V. Gaevaya*

*The main article covers up-to-date aspects of the problems of using the vitamin B<sub>6</sub> preparation in the case of poisoning with izoniazidum. The complex evaluation of prospects of the vitamin B<sub>6</sub> preparation was carried out in the conditions of pharmacotherapy by izoniazidum.*

*During the process of treatment of Guinean pigs from tuberculosis by correlation izoniazidum and pyridocsinumhydrochloridi displayed that the less manifestation of side-effects by morphological signs were observed in the cases of applying doses 10 mg/kg izoniazidum +50 mg/kg vitamin B<sub>6</sub> and 32 mg/kg izoniazidum +5 mg/kg vitamin B<sub>6</sub> – this is the best result to curation comparing to curation by doses 10 mg/kg izoniazidum +5 mg/kg vitamin B<sub>6</sub>, where the side-effect is more expressed.*

Куратор розділу – д. мед. наук Бердник О.В.