

## ВІЙСЬКОВА ТЕРАПІЯ

УДК 615.281:015.11

### ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ДЕСТРУКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ІЗОНІАЗИДОМ ТА ПІРИДОКСИН ГІДРОХЛОРИДОМ В РІЗНОМУ РЕЖИМІ ХІМІОТЕРАПІЇ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ

Л.В. Гайова

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця*

**Резюме.** *Дана роботи присвячена актуальній проблемі – лікуванню деструктивного туберкульозу легень та захисту внутрішніх органів (легень, печінки, селезінки) від неспецифічних уражень як прояву побічної дії і рекомендується застосування оптимального співвідношення доз ізоніазиду і вітаміну В<sub>6</sub>. Описані сучасні підходи до визначення оптимальних співвідношень препаратів, критеріїв оцінки ураження внутрішніх органів під дією мікобактерії туберкульозу.*

**Ключові слова:** *туберкульоз, лікування, побічна дія, ізоніазид, піридоксин.*

**Актуальність.** Лікування деструктивного туберкульозу легень та захист внутрішніх органів (легень, печінки, селезінки, нирок) від неспецифічних уражень рекомендується здійснювати шляхом застосування ізоніазиду і вітаміну В<sub>6</sub>. Відомо, що результативність хіміотерапії обумовлена антибактеріальною дією хіміотерапевтичних стимуляторів на мікобактерії туберкульозу [1, 2]. При проведенні хіміотерапії бактеріостатична дія препаратів впливає не тільки на мікобактерії туберкульозу, але й на різні органи і системи хворого [3, 4]. Найбільш високу бактеріостатичну активність має ізоніазид, який на сьогоднішній день є основним антибактеріальним препаратом [5, 6].

**Мета дослідження** - за результатами лікування різними дозами ізоніазиду та вітаміну В<sub>6</sub> експериментального туберкульозу морських свинок визначити математичну модель цього процесу для встановлення доз цих засобів.

**Матеріали та методи дослідження.** В експерименті - морські свинки середньою вагою 250 г. Експериментальний туберкульоз викликають шляхом підшкірного введення мікобактерій туберкульозу лабораторного штаму H<sub>37</sub>Rv в дозі 0,01 мг вологої ваги в об'ємі 0,5 мл фізіологічного розчину натрію хлориду.

Через 1,5 місяці одну зі свинок забивають для контролю стану туберкульозного процесу, викликаного інокуляцією мікобактерій. Для моделі деструктивного туберкульозу є характерними такі ознаки: у забитої свинки - гнійний абсцес на ділянці зараження та гнійне ураження регіонарних

лімфовузлів. Селезінка - збільшена з чисельними осередками уражень. Печінка - збільшена, рихла, в крупних, дифузно розташованих, жовтих вогнищах. Легені - з множиною крупних та дрібних туберкульозних горбків.

Ураження оцінюють в умовних індексах ураженості (за Р.О. Драбкіної), за якими максимально виражені макроскопічні ураження приймають за 100 умовних одиниць. Для забитої контрольної свинки цей індекс лежить у межах 90-100 умовних одиниць (у.о.).

Оцінка ураженості внутрішніх органів морських свинок МБТ. Індекси ураженості кожного органу спочатку оцінюються за 4-бальною системою хрестами. Кожен хрест ураженості регіонарних до місця зараження лімфовузлів оцінюється в 2 у.о., а 4 хрести - в 8 у.о. Оскільки інфекція поширюється по лімфатичній системі, наступним органом, що уражається туберкульозом, є селезінка. Кожен хрест ураженості селезінки оцінюється в 6 у.о., а 4 хрести відповідно в 24 у.о. Наступним органом, який уражає туберкульоз, є печінка, кожен хрест ураженості якої оцінюється в 7 у.о., 4 хрести - в 28 у.о. В останню чергу туберкульозна інфекція вражає легені. Кожен хрест ураженості легень оцінюється в 10 у.о., а 4 хрести - в 40 у.о. Таким чином, максимальне ураження свинки туберкульозом дорівнює 100 у.о. ( $8+24+28+40=100$ ).

Ефективність застосування ізоніазиду при експериментальному туберкульозі. Свинки були підшкірно заражені 0,1 мг мікробактерій туберкульозу людського типу; при такій дозі тварини помирають впродовж терміну від 45 до 100 діб. При розтині туберкульозні ураження тварин позначають умовними одиницями (у.о.): максимальне ураження легень – 40, селезінки - 24, печінки - 28, лімфатичних вузлів - 8. Таким чином, максимальне ураження всіх органів позначаються 100 у.о.

Експериментальна терапія ізоніазидом дозами 60 мг/кг на другий день після зараження. Препарат застосовувався, починаючи з другого дня після зараження на протязі 50 днів щоденно в дозах по 25 мг на морську свинку, що складає 60 мг на 1 кг ваги. Після закінчення курсу лікування тварин, що залишились живими, забивали. При розтині тварин контрольної групи у внутрішніх органах були знайдені поширені туберкульозні ураження з випадками некрозу. При розтині піддослідних свинок звертали увагу на місця зараження, регіонарні та інші лімфатичні вузли (відсутність їх збільшення), вигляд селезінки, печінки і легень (нормальний). Проводилися туберкулінові реакції (виявились негативними). Були встановлені індекси ураженості органів кожної свинки та середній індекс ураження для всієї групи (дорівнював 5 проти 86 у контрольній групі).

При гістологічному дослідженні в легенях виявили потовщення альвеолярних перегородок і на розсіяні лімфоцитарні вузлики, а також на

специфічні зміни (відсутні). В селезінці і печінці – зазначають відхилення від норми (виявлено не було). У подібних умовах експерименту спостерігається повне вивільнення організму від мікробактерій і посіви органів виявились стерильними (Т.М. Ященко).

Експериментальна терапія ізоніазидом дозами 25 мг/кг на другий день після зараження. При застосуванні дози ізоніазиду в 2,5 рази меншої, ніж у попередньому досліді, а саме: 10 мг на одну морську свинку, що складає 25 мг на 1 кг ваги; яку призначали на другий день після зараження впродовж 60 діб. Виявилось, що ця доза є також високоефективною, як і доза 60 мг/кг. Тобто, при розтині пролікованих тварин не було виявлено ніяких змін в місці зараження, в регіонарних лімфатичних вузлах, легенях, селезінці і печінці.

Щоб виявити, чи досягнуті успіхи лікування є стабільними, частину тварин, що отримали препарат дозами по 25 мг, додатково залишали під наглядом ще протягом 68 діб після закінчення лікування. Тварини цієї групи набирали вагу. Проте туберкулінові реакції, що були слабовираженими до моменту закінчення лікування, у подальшому (через місяць і два місяці) ставали більш вираженими і в частині випадків до кінця досліді мали геморагічний або некротичний характер.

При розтині у тварин туберкульозні зміни або були відсутні або виявлялись у вигляді окремих осередків у легенях або селезінці. Звертала увагу присутність згущених (зміцнених) і казеозно змінених регіонарних лімфатичних вузлів, що не було виявлено у тварин, забитих до моменту закінчення лікування. Середній індекс ураження в цій групі дорівнював 15,5 проти 5 у групі тварин, забитих до моменту закінчення лікування.

Короткочасне лікування ізоніазидом (доза 25 мг/кг, 2 місяці) призводить до повільного прогресу інфекції. Для повного запобігання розвитку інфекції потрібні більш тривалі строки лікування. Пальмер (Palmer) показав, що в подібних умовах досліді, коли лікування починається одразу після зараження, при мінімальній заражаючій дозі і лікуванні ізоніазидом (5 мг на 1 кг ваги) упродовж 4-6 місяців у морських свинок попереджується розвиток туберкульозу. При великій дозі зараження потрібно 9-12 місяців лікування для зникнення інфекції.

Експериментальна терапія ізоніазидом через 3 тижні після зараження на фоні виражених туберкульозних уражень. Лікування морських свинок починалось через 3 тижні після зараження, коли у всіх тварин відмічались яскраві реакції на туберкулін. У забитих до цього часу свинок регіонарні лімфатичні вузли були збільшені і казеозно перероджені, а в легенях та селезінці мали місце висипання дрібних горбків. З 20 піддослідних свинок 10 отримували щоденно ізоніазид в дозі 60 мг на 1 кг ваги, а інші в дозі 25 мг на 1 кг ваги. Тривалість лікування складала 50 діб, після чого контрольні і піддослідні

тварини, що залишились в живих, були забиті. При закінченні досліду у всіх тварин туберкулінові реакції залишались позитивними. Тварини, що лікувались дозою 60 мг на 1 кг ваги, до завершення досліду значно набрали вагу,-в середньому 134 г. При розтині у лікованих тварин регіонарні до місця зараження лімфатичні вузли були трохи збільшені і мали в центрі небагато сухих казеозних мас або тільки їх залишки. Селезінка була трохи збільшеною і вільною від уражень, у печінці не виявилось видимих відхилень від норми. Легені були або вільні від ураження, або мали нетипові, чітко відмежовані осередки, що утворювали сітчастий малюнок тканини легень. Середній індекс ураження склав 11,5 проти 90 в контрольній групі (табл. 1).

Таблиця 1

**Приклади значень середнього індексу ураження морських свинок при їх лікуванні ізоніазидом через 3 тижні після зараження. Тривалість лікування 50 днів**

Група морських свинок	Кількість тварин	Доза препарату, мг		Кількість померлих від туберкульозу до кінця досліду	Середня вага легень, г	Середня вага селезінки, г	Середній індекс туберкульозного ураження, у.о.
		На свин-ку	На 1 кг ваги				
Контрольна	22	-	-	15	5,2	2,0	90
Піддослідна 1, лікована ізоніазидом (60 мг/кг)	10	25	60	0	3,8	0,78	11,5
Піддослідна 2, лікована ізоніазидом (25 мг/кг)	10	10	25	0	3,67	1,14	21,6
Піддослідна 3, лікована стрептоміцином	10	8	20	0	3,18	0,7	19,1

Ці досліди свідчать про те, що під впливом ізоніазиду відбувається зворотній розвиток туберкульозних змін, особливо тоді, коли вони мають найбільші розміри і характеризуються відсутністю явищ некрозу. Але навіть казеозні маси (в регіонарному лімфатичному вузлі) під впливом ізоніазиду зазнавали змін: вони ніби висушувались і виявлялись інколи тільки у вигляді слідів, що свідчило про їхнє часткове розсмоктування. Як наслідок, ізоніазид у дозі 60 мг на 1 кг ваги дає виражений лікувальний ефект і в тому випадку, коли лікування свинок починається на фоні уже виражених туберкульозних уражень.

Лікування тварин, що отримували препарат в дозі 25 мг на 1 кг ваги, також виявлялось ефективним. При розтині у більшій частині тварин в печінці, селезінці і легенях були відсутні зміни, які виявлялись до початку лікування. Проте у всіх тварин на місці зараження були виявлені ділянки казеозного розкладу і збільшені казеозно змінені регіонарні лімфатичні вузли. Середній індекс ураження складав 21,6. Таким чином, при короткочасному лікуванні (2 місяці) ізоніазид в дозі 25 мг на 1 кг ваги може ефективно впливати на свіжі туберкульозні зміни у внутрішніх органах, але не здатний в ці строки вплинути на казеозні ураження в лімфатичних вузлах. При більш тривалих строках лікування (4 місяці) у всіх забитих тварин були відсутні туберкульозні ураження у внутрішніх органах, зміни продовжували виявлятися тільки в регіонарних лімфатичних вузлах.

Ефективність застосування ізоніазиду та піридоксин гідрохлориду оптимальне поєднання доз. Загальновідомо, що вітамін В6 є сполукою, яка допомагає нейтралізувати токсичний вплив ізоніазиду. Але до цього часу відкритим залишається питання оптимального поєднання доз цих препаратів з метою запобігання токсичного впливу ізоніазиду, особливо при передозуванні останнього.

Вирішення такої задачі передбачає наступні кроки:

- 1) планування експерименту (підбір математичної моделі);
- 2) обґрунтування доз та виконання експериментів згідно з вимогами типу математичної моделі (кількість експериментальних точок);
- 3) аналіз експериментальних даних – підбір коефіцієнтів рівняння, вибраного за п. 1, та його статистичний аналіз (рівень значимості р);
- 4) визначення оптимального співвідношення доз.

Планування експерименту: підбір математичної моделі, яка визначить мінімальну кількість експериментальних точок. Як відомо, для вирішення загальної задачі - кількісного визначення впливу різних факторів на будь-який кінцевий процес, розроблені різноманітні статистичні методи. Один із них, а саме факторний аналіз і може бути застосований у даному випадку. Цей аналіз, який ще називається експериментальний дизайн, побудований таким чином, що при мінімальному, але строго визначеному числі дослідів, можна отримати математичне рівняння, яке поєднує дію кожного з факторів на кінцевий результат.

Модель 2 – два фактора на двох рівнях. Вплив двох речовин (ізоніазид – це фактор 1, піридоксин гідрохлорид – це фактор 2) у двох різних дозах кожна речовина (два рівні) на величину індексу ураження органів (Y, у.о.) потребує виконання 4-х дослідів та позначається як  $2^2$  ( $2r2=4$ ). Такий експеримент описується математичним рівнянням - лінійною моделлю, що має наступний вигляд [7, 8]:

$$Y = a + b\text{фактор1} + c\text{фактор2} + d\text{фактор1гфактор2},$$

де a, b, c та d – коефіцієнти рівняння

Сама математична модель є заданою, а в ході розрахунків підбираються лише коефіцієнти a, b, c та d, які б кращим чином наближали це рівняння до експериментальних результатів.

Модель 3 - три фактора на трьох рівнях, де також вивчають два фактори, але вже на трьох рівнях (тобто на трьох різних дозах). Такий запис моделі (3) дозволяє одразу визначити мінімальну кількість експериментальних точок, тобто 9 ( $3 \times 3 = 9$ ). З одного боку, це призводить до значного ускладнення самого експерименту, але з іншого – дозволяє отримати більш складну і, таким чином, більш адекватну модель дії цих факторів на кінцевий результат. 9 експериментальних точок дозволяють побудувати загальну квадратичну модель типу [7, 8]:

$$Y = a + b\text{фактор1} + c\text{фактор2} + d\text{фактор1гфактор2} + e\text{фактор1}^2 + g\text{фактор2}^2 + h\text{фактор1}^2\text{гфактор2} + k\text{фактор1гфактор2}^2 + L\text{фактор1}^2\text{гфактор2}^2,$$

де Y – це кінцевий результат.

a, b, c, d, e, g, h, k, L - коефіцієнти рівняння

Для зазначеної моделі це рівняння також є заданим, а проведені розрахунки лише підбирають 9 коефіцієнтів a, b, c, d, e, g, h, k, L до нього.

Крім того, для надійності, коли є така можливість, весь експеримент (тобто 9 точок) повторюють знову кілька разів, але в таких самих умовах. Це дає додаткову можливість побудувати більш точне математичне рівняння і оцінити статистичні характеристики цього процесу. Саме такий експериментальний дизайн рекомендується використати в експерименті для визначення оптимального поєднання доз ізоніазиду та піридоксин гідрохлориду, що кращим чином забезпечить розрахунки про відсутність (або мінімальні) уражень внутрішніх органів пролікованих морських свинок.

Отже, сплановано експеримент, в якому буде задіяно 50 тварин (морських свинок, які розподілені на групи — 9 груп згідно з планом експерименту ( $9 \times 5 = 45$ )). і одна група контрольна ( $45 + 5 = 50$ ). В якості плану експерименту застосовано повний факторний експеримент типу  $3^2$ , де у якості факторів (залежних змінних) були використовували ізоніазид (фактор 1) та вітамін B6 (фактор 2). Кожен фактор (два препарати) змінювався на 3 рівнях (три дози) (табл. 2).

Лікування рекомендується проводити рандомізовано. Для цього кожна тварина нумерується, після її призначають в певну групу згідно з наведеною у табл. 3 схемою рандомізації. Такий підхід застосовують, щоб запобігти виникненню систематичної похибки в експерименті.

Таблиця 2

## Планування експерименту, модель 3 [8]

Експериментальні точки (групи тварин) (n=3)	Дози (три рівні)		Кількість тварин на кожну точку
	Фактор1 (ізоніазид на трьох рівнях)	Фактор2 (піридоксин гідро-хлорид на трьох рівнях)	
1	доза1/ізоніазид	доза1/піридоксин г/х	5
2	доза2/ізоніазид	доза1/піридоксин г/х	5
3	доза3/ізоніазид	доза1/піридоксин г/х	5
4	доза1/ізоніазид	доза2/піридоксин г/х	5
5	доза1/ізоніазид	доза3/піридоксин г/х	5
6	доза2/ізоніазид	доза2/піридоксин г/х	5
7	доза2/ізоніазид	доза3/піридоксин г/х	5
8	доза3/ізоніазид	доза2/піридоксин г/х	5
9	доза3/ізоніазид	доза3/піридоксин г/х	5

Таблиця 3

## Приклад схеми рандомізації

№ твар.	Група	№ твар.	Група	№ твар.	Група
11	1	20	4	15	7
13	1	38	4	17	7
2	1	43	4	24	7
4	1	30	4	26	7
44	1	34	4	27	7
6	2	9	5	35	8
10	2	12	5	1	8
29	2	19	5	5	8
42	2	31	5	8	8
45	2	36	5	39	8
14	3	25	6	3	9
16	3	28	6	7	9
18	3	32	6	21	9
22	3	33	6	23	9
40	3	41	6	37	9

Вибір конкретних рівнів доз

Вибір доз ізоніазиду. Для визначення лікувальних доз ізоніазиду, які будуть застосовані в експерименті, використовують попередньо одержані дані щодо його гострої токсичності. Для вибору конкретних доз в експериментах важливо використовувати нижчі, ніж  $LD_{50}$ , значення доз, що, за звичай, лежать в інтервалі від 1/10 до 1/20.

Підбір конкретних значень доз ізоніазиду показаний на прикладах а).  
Приклад а). Так, доза  $LD_{50}$  ізоніазиду для морських свинок становила 450 мг/кг. Доза, яка відповідає  $1/14 LD_{50}$ , становить величину 32 мг/кг. Враховуючи, що обробка даних буде виконуватись у напівлогарифмічних координатах, знаходять десятковий логарифм числа 32 ( $\log 32 = 1.5$ ) та віднявши від одержаного результату 0,5 було знайдено логарифм нижньої дози ( $1.5 - 0.5 = 1.0$ ), а додавши до логарифма середньої дози 0,5 — знайдено логарифм верхньої дози ( $1.5 + 0.5 = 2.0$ ). Після операції взяття антилогарифму було одержано натуральні значення нижньої та верхньої рівнів доз (10, 100 мг/кг відповідно).

Вибір доз вітаміну  $B_6$ . Приклад б). По-перше, в даному конкретному випадку важливим є результат лікування ізоніазидом без використання піридоксину гідрохлориду, тому, коли піридоксин гідрохлорид не вводиться, його доза дорівнює нулю. В якості середньої дози піридоксину гідрохлориду доцільно вибрати ту, яка найчастіше використовується на практиці, а саме 5 мг/кг. Третю дозу можна вибрати за принципом пропорції на основі відповідності дози ізоніазиду (10 мг/кг) до дози вітаміну  $B_6$  (5 мг/кг) та дози ізоніазиду 100 мг/кг відповідно.

Виконання експериментів згідно з вимогами типу математичної моделі (3) [8]. На фоні генералізованого туберкульозного процесу проводять лікування тварин за рандомізованою схемою. З цієї метою сформовані 9 груп (по 5 тварин в кожній) з різним режимом хіміотерапії (табл. 3). Розділених на групи свинок, розташовують по клітках (окремо для кожної групи) і починають щоденне лікування (через 1,5 місяці після зараження). Ізоніазид вводять *per os*, піридоксин гідрохлорид (вітамін  $B_6$ ) — у підшкірних ін'єкціях.

Приклад конкретного виконання (дев'ять точок - дев'ять груп):

I група: лікування ізоніазидом в дозі 10 мг/кг маси тварини — загальноприйнята доза лікування цим препаратом;

II група: лікування ізоніазидом в дозі, що перевищує загальноприйнятую втричі, тобто 32 мг/кг;

III група: лікування ізоніазидом в дозі, що перевищує загальноприйнятую у 10 разів, тобто 100 мг/кг;

IV група: 10 мг/кг ізоніазиду + 5 мг/кг вітаміну  $B_6$  (загальноприйняті дози);

V група: 10 мг/кг ізоніазиду + 50 мг/кг вітаміну  $B_6$  (доза вітаміну  $B_6$  в 10 разів перевищує загальноприйнятую);

VI група: 32 мг/кг ізоніазиду + 5 мг/кг вітаміну  $B_6$ ;

VII група: 32 мг/кг ізоніазиду + 50 мг/кг вітаміну  $B_6$ ;

VIII група: 100 мг/кг ізоніазиду + 5 мг/кг вітаміну  $B_6$ ;

IX група: 100 мг/кг ізоніазиду + 50 мг/кг вітаміну  $B_6$ .



Х група: контроль (1-а свинка – контроль моделі генералізованого туберкульозу, 4-и свинки - тест на виживаємість та контроль моделі генералізованого туберкульозу).

Проліковані свинки забивають за допомогою етилового ефіру. Здійснюють розтин тварин, оцінюють макроскопічні туберкульозні ураження в у.о. для кожної окремо взятої свинки. Для гістологічного дослідження у кожної свинки беруть регіонарні до місця зараження лімфовузли, шматочки селезінки, печінки, легень, а також по одній нирці та поміщають їх у 10% розчин формаліну. Після проведення експериментальних досліджень було одержано результати, наведені у табл. 4.

Таблиця 4

**Приклад результатів лікування експериментального туберкульозу морських свинок ізоніазидом та вітаміном В<sub>6</sub>**

№ групи	Дози засобів, мг/кг		Індекси ураженості органів кожної свинки, у.о.					Середній індекс ураженості, у.о.
	Ізоніазид	Вітамін В <sub>6</sub>	1	2	3	4	5	
1	10	0	25	29	22	25	35	27,2
2	32	0	25	38	27	31	36	31,4
3	100	0	35	39	34	36	33	35,4
4	10	5	22	19	24	35	19	23,8
5	10	50	23	17	10	7	19	15,2
6	32	5	7	16	9	13	17	12,4
7	32	50	32	20	22	26	22	24,4
8	100	5	17	7	24	19	11	15,6
9	100	50	38	16	7	20	7	17,6
10 Контроль	0	0	90	100	100	100	100	98,0

**Результати та їх обговорення**

Дані, що наведені в табл. 4, дозволяють кількісно визначити вплив кожного з двох факторів (перший фактор – це доза ізоніазиду ( $D_{\text{ізоніаз}}$ ), а другий фактор – це доза вітаміну В<sub>6</sub> ( $D_{\text{В6}}$ ) на процес лікування експериментального туберкульозу.

Статистичну обробку отриманих результатів можна проводити за допомогою пакету спеціалізованої статистичної програми “STATISTICA.6”. В рамках даної програми вводять базу даних та виконують факторний аналіз, за яким перебираються всі можливі комбінації бази даних. П’ятикратне повторення кожного з 9 вимірювань на додаткових тваринах, дає змогу

розрахувати, крім функціональних, ще й статистичні показники [9]. Результати обробки такого факторного експерименту наведені в табл.5.

Цей підхід не потребує попередніх визначень характеру зв'язку між дозою досліджуваних речовин та їх фізіологічною дією. Крім того, він враховує вплив кожного з 5 паралельних дослідів на загальну картину і тому є найбільш об'єктивним.

Таблиця 5

**Коефіцієнти знайденої залежності та їх статистичні характеристики**

Фактори та їх взаємодії	Коефіцієнт	Стат., похибка	Критерій Ст'юдента	Рівень значущості, p
Вільний член рівняння	20,92	1,06	19,65	0,0000
$D_{\text{ізоніаз}}$	0,01	1,28	0,01	0,99
$(D_{\text{ізоніаз}})^2$	0,66	1,15	0,58	0,57
$D_{\text{В6}}$	-6,38	1,24	5,15	0,0000
$(D_{\text{В6}})^2$	-7,09	1,18	6,00	0,0000
$D_{\text{ізоніаз}} \times D_{\text{В6}}$	-1,45	1,49	0,98	0,34
$(D_{\text{ізоніаз}}) \times (D_{\text{В6}})^2$	-3,96	1,42	2,79	0,01
$(D_{\text{ізоніаз}})^2 \times D_{\text{В6}}$	1,60	1,34	1,20	0,24
$(D_{\text{ізоніаз}})^2 \times (D_{\text{В6}})^2$	-3,06	1,28	2,39	0,02

Примітка.  $D_{\text{ізоніаз}}$  та  $D_{\text{В6}}$  – дози ізоніазиду та вітаміну  $B_6$ , відповідно

Загальний рівень значущості підібраної моделі пояснює лише 61% ( $R^2 = 0,61$ ). експериментальних результатів.

Дані табл.6 визначають коефіцієнти математичного рівняння та дозволяють записати залежність індексу ураження органів морських свинок від доз ізоніазиду та піридоксин гідрохлориду у вигляді математичного виразу:

$$\text{Індекс ураження} = 20,92 + 0,01 \text{ г} (D_{\text{ізоніаз}}) + 0,66 \text{ г} (D_{\text{ізоніаз}})^2 - 6,38 \text{ г} (D_{\text{В6}}) - 7,09 \text{ г} (D_{\text{В6}})^2 - 1,45 \text{ г} (D_{\text{ізоніаз}}) \text{ г} (D_{\text{В6}}) - 3,96 \text{ г} (D_{\text{ізоніаз}}) \text{ г} (D_{\text{В6}})^2 + 1,60 \text{ г} (D_{\text{ізоніаз}})^2 \text{ г} (D_{\text{В6}}) - 3,06 \text{ г} (D_{\text{ізоніаз}})^2 \text{ г} (D_{\text{В6}})^2$$

Далі проводять аналіз статистичних показників (табл. 6). Так, деякі коефіцієнти мають низьке значення критерію Ст'юдента і, відповідно, низький рівень значущості p. Тому, коефіцієнти з рівнем значущості  $p > 0,1$  були виведені із рівняння, як незначущі.

Після перерахування моделі її загальний рівень значущості дещо знизився ( $R^2 = 0,57$ ), але усі залишені коефіцієнти стали вагомими. Результати перерахунку наведені в табл. б.

## Коефіцієнти знайденої залежності та їх статистичні характеристики

Фактори та їх взаємодії	Коефіцієнт $\tau$	Стат. похибка	Критерій Ст'юдента	Рівень значущості, $p$
Вільний член	20,92	1,04	20,08	0,000
$D_{B_6}$	-6,13	1,21	5,06	0,000
$(D_{B_6})^2$	-7,00	1,18	5,94	0,000
$(D_{\text{ізоніаз}}) \times (D_{B_6})^2$	-3,38	1,29	2,62	0,013
$(D_{\text{ізоніаз}})^2 \times (D_{B_6})^2$	-3,70	1,16	3,18	0,003

Примітка.  $D_{\text{ізоніаз}}$  та  $D_{B_6}$  – дози ізоніазиду та вітаміну  $B_6$ , відповідно

Таким чином, в остаточному вигляді знайдена математична залежність між величиною ураженості органів після лікування ізоніазидом та вітаміном  $B_6$  має наступний вигляд:

$$\text{Індекс ураження} = 20,92 - 6,13 \tau (D_{B_6}) - 7,00 \tau (D_{B_6})^2 - 3,38 \tau (D_{\text{ізоніаз}}) \tau (D_{B_6})^2 - 3,70 \tau (D_{\text{ізоніаз}})^2 \tau (D_{B_6})^2$$

Отримане рівняння аналізують, звертаючи особливу увагу на вплив кожного з препаратів на кінцевий результат. Наприклад, за даним рівнянням виявилось, що до нього не входять концентрації самого ізоніазиду ( $D_{\text{ізоніаз}}$ ) та  $(D_{\text{ізоніаз}})^2$ . Цей результат пов'язаний з вибраними дозами в експерименті. Мінімальні рівні доз ізоніазиду та вітаміну  $B_6$  (10 та 5 мг/кг, відповідно) є загальноприйнятими лікувальними дозами. Як виявилось, подальше збільшення концентрації ізоніазиду в ході експерименту вже не призводить до лікувального ефекту (відсутності індексу ураженості), а призводить лише до збільшення токсичного ефекту (неспецифічне запалення). Так, наприклад, при відсутності вітаміну  $B_6$ , ріст кількості ізоніазиду в ряду 10, 32, 100 мг/кг призводить не до зменшення індексу ураження, а навпаки, до його збільшення: 27,2 31,4 та 35,4 % в середньому, відповідно (див. табл. 4).

На противагу ізоніазиду, вплив концентрації вітаміну  $B_6$  на лікувальну дію виявився досить суттєвим. Але форма цієї залежності є також складною через лінійні та квадратичні члени, як для самого вітаміну  $B_6$ , так і для його комбінації з ізоніазидом. Цей результат можна продемонструвати на прикладах табл. 4. Так, при сталій дозі ізоніазиду 10 мг/кг з ростом дози вітаміну  $B_6$  в ряду 0, 5, 50 мг/кг спостерігається зменшення індексу ураженості (27,2; 23,8 та 15,2 %, відповідно). Але, при сталій дозі ізоніазиду 32 мг/кг, вищезазначені дози вітаміну  $B_6$  діють більш складно. Спочатку індекс ураженості різко падає (31,4 та 12,4 %), а потім при дозі вітаміну 50 мг/кг знову стрімко зростає і становить 24,4 %. Аналогічна залежність проявляється і при сталій дозі ізоніазиду в 100 мг/кг. Під дією вітаміну  $B_6$  процент ураженості також спочатку падає (35,4 та 15,6 %), а потім відповідно зростає (17,6 %). Такі результати демонструють

складність форми математичної залежності процесу лікування від дози лікувальних засобів. На рис. 1 показаний трьохвимірний графік залежності індексу ураженості органів (вісь Z) від доз ізоніазиду (вісь X) та вітаміну B<sub>6</sub> (вісь Y) – це графічне зображення математичного рівняння залежності індексу ураженості від доз ізоніазиду та піридоксин гідрохлориду.

Як видно з цього графіку, по осі ізоніазиду (X) практично немає мінімальної точки, тобто індекс ураженості органів, у вибраному діапазоні, майже не залежить від концентрації ізоніазиду.

Проте по осі вітаміну B<sub>6</sub> (Y) ми маємо добре виражений 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.

Отже, за експериментальними даними та їх математичною обробкою видно, що загальноприйнята доза ізоніазиду є майже оптимальною (10 мг/кг), тобто подальше її зростання вже не призводить до лікувального ефекту, а доза вітаміну B<sub>6</sub> (5 мг/кг) значно занижена. Пропонуємо призначення ізоніазиду дозою 10 мг/кг поєднувати з дозою піридоксин гідрохлориду дозою 26 мг/кг. Звичайно ці результати отримані лише на лабораторних тваринах, тому, для їх остаточного підтвердження, в подальшому планується перевірити отримане співвідношення в клінічних умовах на хворих.

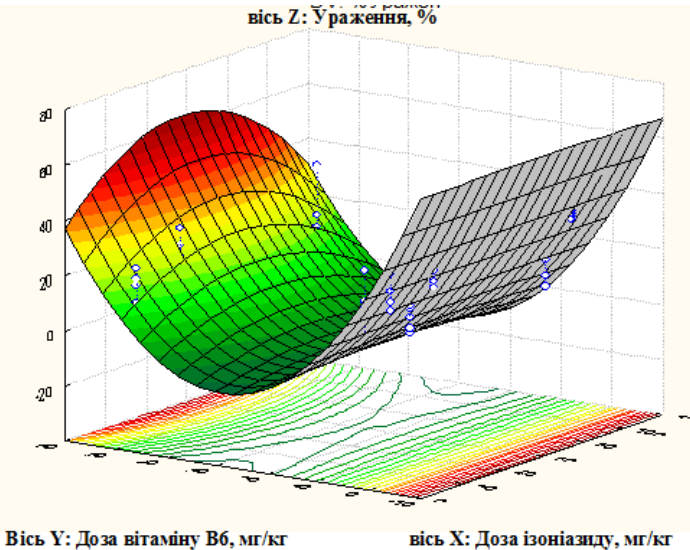


Рис. 1 - Графік залежності індексу ураженості органів (вісь Z) від доз ізоніазиду та вітаміну B<sub>6</sub> (осі X та Y)

Примітки:

1. Підібрана поверхня. Змінна величина: відсоток ураженості, %.
2. Факторний експеримент 3<sup>2</sup>: де 2 – це кількість факторів, а саме: ізоніазид та В<sub>6</sub>, а 3 – це кількість рівнів, а саме три дози ізоніазиду - 10, 32, 100 та три дози В<sub>6</sub> - 0, 5, 50);
3. Кількість даних в одному блоці 45

### **Висновки**

Використання експериментальної моделі деструктивного туберкульозу дає змогу вирішувати питання про оптимальне співвідношення доз ізоніазиду та піридоксину гідрохлориду для попередження проявів побічної дії.

Доведено, що ефективність лікування хворих на деструктивний туберкульоз, при їх ураженні штамом мікобактерій туберкульозу Н<sub>37</sub>Rv, знаходиться у прямо пропорційній залежності від використання оптимального співвідношення доз ізоніазиду та вітаміну В<sub>6</sub> (10 та 26 мг/кг відповідно).

Запропонована математична залежність між індексом ураження органів після лікування ізоніазидом та вітаміном В<sub>6</sub> та показано, що індекс ураженості органів у вибраному діапазон майже не залежить від концентрації ізоніазиду. Діюча в клініці доза ізоніазиду є практично оптимальною (10 мг/кг), а доза вітаміну В<sub>6</sub> потребує збільшення майже у 5 разів до величини 26 мг/кг.

Цей підхід, який визначає скореговані співвідношення препаратів ізоніазиду та вітаміну В<sub>6</sub> у схемі лікування, дозволяє очікувати покращення результату лікування в залежності від специфіки ураження туберкульозом організму в цілому та кожного органу зокрема.

### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Клиническая токсикология / Лухмиков Е.А. Медицина: Москва. – 1999. – 416 с.
2. Survival of patients with pulmonary tuberculosis: clinical and molecular epidemiologic factors / K.K.Oursler, R.D. Moor, W. Bschai // Clin. Infect. Dis. – 2002, Mar 15. – Vol. 34, N 6. – P. 752-759.
3. Острое отравление изониазидом: обратимость симптомов поражения ЦНС при лечении большими дозами пиридоксина / A. Brown, M. Malleit, D. Fiser, W.C. // Arnold Pediat. Pharmacol. – 1984. – № 3(4). – С. 199 - 202.
4. Tuberculosis in Russia / G.R. Osvald, N.Y. Afanasiev, J.P. Cegielski, N.J. Binkin // Lancet. – 1999. – Vol. 354 (9183). – P. 1036.
5. Гальмування росту культури мікобактерії туберкульозу ізоніазидом, вітаміном В<sub>6</sub> та піридоксальфосфатом в дослідях *in vitro*. Зв'язок «структура-активність» з використанням квантово-хімічних розрахунків / Л.В. Гайова, Н.І. Шарикіна, Л.С. Бобкова [та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. – 2002. – № 2(36). – С. 54-57.

6. Изменение кинетических свойств пиридоксальзависимых ферментов при алиментарной недостаточности витамина В<sub>6</sub> у крыс / В.М. Коденцова, Е.Ю. Глинка // Укр. биохим. журн. – 1990. – № 1. – С. 44-49.

7. Гайова Л.В. Вплив особливостей структури піридоксину, піридоксалу, піридоксаміну на їх біологічну активність щодо *Streptococcus faecalis*, *Lactobacillus casei* та росту білих мишей / Л.В. Гайова, О.В. Овруцький // В кн.: II Національний з'їзд фармакологів України, Дніпропетровськ. 2001. – С. 48.

8. Особливості будови і реакційна здатність піридоксину, піридоксалу, піридоксаміну та ізоніазиду / Л.В. Гайова, О.В. Овруцький, Л.С. Бобкова [та ін.] // Ліки. – 2002. – № 1-2. – С. 94-97.

9. Антамонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю. Антамонов. — К., 2006. — 558 с.

**Резюме.** Данная работа посвящена актуальной проблеме - лечению деструктивного туберкулеза легких и защиты внутренних органов (легких, печени, селезенки, почек) от неспецифических поражений как проявлений побочного действия и рекомендуется применение оптимального соотношения доз изониазида и витамина В6. Описаны современные подходы к определению оптимальных соотношений препаратов, критериев оценки поражения внутренних органов под влиянием микобактерий туберкулеза. Результативность химиотерапии обусловлена антибактериальным действием химиотерапевтических стимуляторов на микобактерии туберкулеза. При проведении химиотерапии бактериостатическое действие препаратов влияет не только на микобактерии туберкулеза, но и на различные органы и системы больного. Наиболее высокую бактериостатическую активность имеет изониазид, который в настоящее время является основным антибактериальным препаратом.

Суточную дозу химиопрепаратів можна ввести в один прийом, а також розділити на декілька прийомів. Цілий ряд препаратів, таких як ізоніазид, рифампіцин, стрептомицин, канамицин, етамбутол, біомицина (флоримицина) застосовують однократно в течение суток. Це дозволяє краще контролювати процес лікування, а головне – забезпечити високий рівень концентрації химиопрепарата в сыворотке крові.

В роботі розглядаються актуальні питання ефективності лікування різними дозами ізоніазиду та піридоксину гідрохлориду хворих деструктивним туберкульозом в модельному експерименті на прикладі морських свинок, уражених штамом микобактерий туберкулеза H37Rv.

Ціль дослідження - по результатах лікування різними дозами ізоніазиду та вітаміна В6 експериментального туберкулеза морських свинок визначити математичну модель цього процесу для встановлення доз цих засобів.

**Abstract.** This work is devoted to the actual problem - destructive pulmonary tuberculosis treatment and protection of internal organs (lungs, liver, spleen, kidneys) from non-specific lesions as manifestations of side effects and recommended the use of optimal dose of isoniazid and vitamin B6. The modern approaches to determining the

*optimal ratio of drug evaluation criteria injury yavnutrennih bodies under the influence of mycobacteria tuberkuleza. Rezultativnost chemotherapy due to antibacterial action of chemotherapeutic stimulants for Mycobacterium tuberculosis. During chemotherapy bacteriostatic drugs not only affects the Mycobacterium tuberculosis, but also on the various organs and systems of the patient. The highest bacteriostatic activity has isoniazid, which nastoyascheev The burden is the main drug in antimikrobakterialnim.*

*The daily dose of chemotherapy vmozhno enter at once, as well as divided into several stages. A number of drugs such kakizoniazid, rifampicin, streptomycin, kanamycin, ethambutol, biomitsin (florimitsina) is used once during the day. This enables better control of the treatment process, and most importantly - provide temple uriven chemotherapy concentration in the serum.*

*The paper considers relevant evoprosy Effective treatment yarazlichnymi doses of isoniazid and piridoksinagidrohlorida patients with destructive tuberculosis in a model experiment on the example of guinea pigs infected with strains of Mycobacterium tuberculosis N37Rv.*

*The purpose of the study - the results of treatment with different doses of isoniazid and vitamin B6 experimental tuberculosis in guinea pigs to determine the mathematical model of the process to establish the doses of these agents.*

**Keywords:** *tuberculosis, treatment, sideeffects, izonazyd, pyridoxine.*

УДК 613

## **ЕФЕКТИВНІСТЬ ЦИТОПРОТЕКТОРУ-МЕТАБОЛІТУ ПРИ ГОСТРОМУ ПЕРОРАЛЬНОМУ ОТРУЄННЯ ЗАСОБАМИ ПОБУТОВОЇ ХІМІЇ**

**О.А. Желеховський**

*Українська військово-медична академія*

**Резюме.** *У роботі приведені дані про зміни біохімічних показників крові при гострих отруєннях сурогатами алкоголю середнього ступеня. Проведена оцінка клініко-лабораторної ефективності застосування цитофлавіну у схемах лікування таких отруень.*

**Ключові слова:** *гострі отруєння, побутова хімія, сурогати алкоголю, цитофлавін.*

**Вступ.** Зараз можна з упевненістю констатувати, що у ХХІ столітті головує побутова хімія. Та чи шкідливі для здоров'я людини хімічні засоби, що полегшують нам повсякденний побут? Людям, які займаються домашнім господарством, добре відомо, як багато часу у них забирають прибирання, миття та чищення посуду, ванн, натирання меблів, підлог, віконного скла. Підраховано, що на виконання цієї роботи витрачається приблизно 12 млрд. робочих днів, що становить зайнятість приблизно 40 мільйонів осіб. Для полегшення прибирання хімічна промисловість пропонує різноманітні препарати побутової хімії. На ринку сьогодні налічується більше 3000 різних найменувань [1]. В усьому світі частішають випадки побутових отруень. У