

К.И. Усов ¹, Г.Г. Юшков ¹, Ю.Ю. Шаура ¹, А.С. Гушчин ²ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КОМБИНИРОВАННОГО
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРЕПАРАТА «ПРОТУБ-2®»¹ ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия» (Ангарск)² ОАО «Фармасинтез» (Иркутск)

Было проведено токсикологическое исследование комбинированного противотуберкулезного препарата «Протуб-2®», содержащего в своем составе пиридоксина гидрохлорид (витамин В₆). Установлено, что введение пиридоксина гидрохлорида в состав препарата «Протуб-2®» позволило снизить большинство токсических эффектов, вызванных изониазидом и рифампицином, входящих в состав исследуемого препарата.

Ключевые слова: противотуберкулезный препарат, изониазид, рифампицин, пиридоксина гидрохлорид (витамин В₆), токсичность, кантуреновая кислота

TOXICOLOGICAL ESTIMATION OF COMBINED ANTITUBERCULAR PREPARATION
«PROTUB-2®»K.I. Usov ¹, G.G. Yushkov ¹, Yu.Yu. Schaura ¹, A.S. Gushchin ²¹ Angarsk State Technical Academy, Angarsk² Public Corporation «Farmasintez», Irkutsk

Toxicological research of combined antitubercular preparation «Protub-2®» that contains a pyridoxine hydrochloride (vitamin B₆). It was established that introduction of pyridoxine hydrochloride in the structure of preparation «Protub-2®» allowed to reduce the majority of toxic effects caused by isoniazid and rifampicin that are parts of studied preparation.

Key words: antitubercular preparation, isoniazid, rifampicin, pyridoxine hydrochloride (vitamin B₆), toxicity, xanthurenic acid

Согласно принципам современной химиотерапии туберкулеза, антибактериальные препараты необходимо назначать в оптимальных дозах и комплексно, вместе с витаминами группы В и С, А [1, 7]. Такое лечение предотвращает развитие устойчивости микобактерий туберкулеза к лекарственным веществам и обуславливает более выраженный клинический эффект. Применение витаминных препаратов обусловлено туберкулезной интоксикацией и длительным приемом препаратов, которые сами могут вызывать нарушение синтеза и обмена витаминов в организме больного. Зачастую больные, которые вынуждены принимать множество высокотоксичных препаратов одновременно на протяжении длительного времени химиотерапии туберкулеза, срывают режим терапии или просто отказываются от неё. Основными причинами отказа больного от химиотерапии является значительная лекарственная нагрузка на его организм, а также психологический аспект, связанный с одновременным приемом целого ряда препаратов (антибактериальные, симптоматические, витаминные и др.) на протяжении длительного периода лечения [2, 3, 4]. В связи с этим ВОЗ и Международный союз по борьбе с туберкулезом и легочными заболеваниями рекомендуют замену сочетанной терапии на лечение комбинированными препаратами с фиксированными дозами, по крайней мере, на этапе интенсивной терапии. Естественно, скорейшая регистрация и внедрение подобных препаратов в практику послужит улучшению критической ситуации, которая

сложилось в России, чему, в свою очередь, способствуют токсикологические исследования на этапе доклинического исследования воспроизводимых противотуберкулезных препаратов производства ОАО «Фармасинтез» (г. Иркутск).

Механизм действия изониазида, входящего в состав препарата «Протуб-2®», достаточно сложен и связан с угнетением синтеза миколовой кислоты в клеточной стенке микобактерии туберкулеза (МБТ) *Mycobacterium tuberculosis*. Механизм действия изониазида на МБТ основан на подавлении синтеза их ДНК, фосфолипидов и нарушении целостности стенки. Препарат образует соединения с вне- и внутриклеточными катионами железа, жизненно важными для микобактерий и блокирует окислительные процессы. В высоких концентрациях изониазид оказывает бактерицидное действие. Изониазид ингибирует каталазную систему (а это противокислотная защита микобактерии). Многие из побочных эффектов изониазида связаны с угнетением процесса образования пиридоксальфосфата, который является коэнзимом, необходимым для метаболизма аминокислот. В сущности, механизм токсического и терапевтического действия изониазида одинаков.

Рифампицин — полусинтетический антибиотик широкого спектра антимикробного действия из группы рифамицинов (ансамицинов). Действует бактерицидно. Нарушает синтез РНК в бактериальной клетке, ингибируя ДНК-зависимую РНК-полимеразу. Высокоактивен в отношении МБТ.

Согласно классификации противотуберкулезных препаратов, предложенной международным союзом борьбы с туберкулезом, препараты «Изониазид®» и «Рифампицин®» являются противотуберкулезными средствами I ряда и относятся к препаратам высокой эффективности.

На режиме химиотерапии туберкулеза противотуберкулезными препаратами, содержащими изониазид, существенные сдвиги наступают в балансе витаминов, особенно комплекса В. В большей мере формируется патологический процесс в обмене витамина В₆, который содержится в организме в виде пиридоксаля и пиридоксамина, с которыми у изониазида образуются отчетливые антагонистические отношения, обусловленные образованием пиридоксальизоникотинилгидразона [11]. Именно поэтому у больных, проходящих терапию препаратами изониазида, в течение первых 2–4 недель отмечаются признаки дефицита витамина В₆ в виде экскреции ксантуреновой кислоты, что свидетельствует об изменении обмена триптофана. Для снижения токсичности изониазида был предложен препарат «Протуб-2®» включающий одновременно изониазид, рифампицин и витаминный препарат пиридоксина гидрохлорид [12].

Цель работы: установить среднесмертельную дозу препарата «Протуб-2®», степень токсичности, класс опасности и охарактеризовать дозозависимые эффекты в условиях многократного введения исследуемого препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованный комбинированный противотуберкулезный препарат «Протуб-2®» произведен ОАО «Фармасинтез» (г. Иркутск). Состав препарата «Протуб-2®» в таблетках представлен в таблице 1.

Исследования проводились в соответствии с требованиями Минздравсоцразвития РФ к правилам доклинической оценки безопасности лекарственных препаратов и руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [5].

Острую токсичность устанавливали по Керберу – на белых нелинейных мышах с массой тела 18–20 г, белых нелинейных крысах с массой тела 180–200 г, подобранных по принципу аналогов. Все подопытные животные содержались в специализированной экспериментально-биологической клинике (виварии). Для установления ЛД₅₀ было сформировано 10 групп животных по 20 особей в каждой ($n = 10$ М; $n = 10$ F), а для изучения препарата в условиях многократного введения использовали в качестве экспериментально-биологических моделей только белых нелинейных крыс, которых группировали в 4 группы по 20 особей в каждой ($n = 10$ М; $n = 10$ F). Препарат вводили внутрижелудочно, в виде суспензии с дистиллированной водой с помощью металлического атравматичного зонда. При введении препаратов животным оболочка таблеток убиралась, ядро растиралось в ступке. Однократный объем вводимой суспензии

Таблица 1

Состав препарата «Протуб-2®»

№	Вещества	Количество, мг
1.	Активные вещества ядра – фармакологическая группа	
1.1	Изониазид – синтетическое антибактериальное средство	300,00
1.2	Рифампицин – ансамицины	450,00
1.3	Пиридоксина гидрохлорид – витамины и витаминоподобные средства	20,00
2.	Вспомогательные вещества ядра – назначение	
2.1	Целлюлоза микрокристаллическая – связующее	158,00
2.2	Твин-80 (полисорбат 80) – дезинтегратор	0,10
2.3	Поливинилпирролидон среднемолекулярный (коллидон-25) – связующее	30,00
2.4	Аэросил (кремния диоксид коллоидный), марка А-300 –скользящее	12,00
2.5	Натрия крахмала гликолат (примогель) – дезинтегратор	39,00
2.6	Магния стеарат – смазывающее	10,00
2.7	Магния гидросиликат (тальк) – скользящее	10,00
3.	Вещества оболочки – назначение	
3.1	Гидроксипропилметилцеллюлоза 15 (гипромелоза Е15) – пленкообразователь	21,50
3.2	Макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000) – пластификатор	3,70
3.3	Масло касторовое – пластификатор	0,85
3.4	Магния гидросиликат (тальк) – скользящее	0,79
3.5	Титана диоксид – краситель	1,05
3.6	Железа оксид красный – краситель	2,08

не превышал для белых мышей 0,5 мл, для белых крыс — 5 мл [13]. Для достижения больших доз препараты вводили дискретно в 2–3 приема на протяжении 6 часов. Первой группе ежедневно вводили препарат в дозе 50 мг/кг, второй группе — 25 мг/кг, третьей группе — 8,6 мг/кг, дозирование вели по рифампицину, четвертую группу составили контрольные животные, получавшие плацебо. Эвтаназия животных проводилась рекомендованным методом. Регистрацию показателей проводили на 30-е, 60-е и 90-е сутки наблюдений.

В качестве физиологических показателей были выбраны: масса тела, которая определялась до начала введения ПТП, а затем ежемесячно; потребление воды и пищи определялось ежедневно; спонтанная двигательная активность (СДА) крыс регистрировалась автоматически до и после окончания введения препаратов [6]; оценка двигательной и ориентировочно-исследовательской активности (норковый рефлекс у крыс) проводилась по методу [8]; электрокардиографию (ЭКГ) и ЧСС у крыс проводили на ненаркотизированных животных. ЭКГ регистрировали во 2-м стандартном отведении спустя несколько минут после фиксирования животного [8]; систолическое артериальное давление (САД) у крыс измеряли с помощью прибора «Регистратор артериального давления у животных»; температуру тела у крыс измеряли с помощью электронного термометра «Омрон».

Для оценки гематологических показателей использовали анализатор Hemolux (Китай).

Общий холестерин и общий билирубин определяли ферментным методом с использованием реактивов Diosan; содержание мочевины определяли кинетическим уреазным методом; уровень глюкозы определяли глюкозооксидазным методом с использованием набора реактивов Diosan; общий белок определяли биуретовым методом. Кинетическим методом YFCC с использованием набора реактивов Diosan определяли активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), а также аспартатаминотрансферазы (АСТ); концентрацию аскорбиновой кислоты определяли по унифицированной методике [7]. Забор крови осуществляли после 14–15-часового голодания животных. Детоксицирующую функцию печени оценивали по продолжительности наркотического сна, вызванного введением гексена в дозе 90 мг/кг. Количественные величины показателей получены на анализаторе EuroLaser (Австрия).

Исследование мочи: 1) pH определяли с помощью универсального индикатора [7]; 2) уровень ксантуреновой кислоты определяли по методу, изложенному в [9].

Все эксперименты выполнялись в полном соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», Приложением 1 к Приказу Министерства здравоохранения СССР № 755 от 12.08.77 г., Приложением 2 с порядком проведения процедур на животных и Приложением 3 с порядком проведения эвтаназии к Правилам проведения работ с использованием

экспериментальных животных [8], с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм, в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в научных целях, Хельсинской декларацией о гуманном отношении к животным [10], «Правилами лабораторной практики» (приложение к приказу МЗ РФ № 708н от 23.08.2010 г.), а также на основании решения локального этического комитета.

Для обработки полученных результатов применялись методы математической статистики, реализованные в табличном процессоре Microsoft Office Excel 2007, входящем в состав лицензионного пакета офисных приложений для комплексной обработки данных Microsoft Office 2007. Вычисляли среднее арифметическое значение (M), стандартную ошибку среднего арифметического значения (m). Сравнение подопытных и контрольных групп по количественным признакам в условиях подчинения закону нормального распределения проводили с применением t -критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В клинической картине острого отравления принципиальных различий между мышами и крысами, самцами и самками не отмечено, по летальному же эффекту самцы оказались несколько более устойчивыми.

$$LD_{50} = 3417 \pm 406 \text{ мг/кг (мыши-M);}$$

$$LD_{50} = 2667 \pm 376 \text{ мг/кг (мыши-F);}$$

$$LD_{50} = 3667 \pm 376 \text{ мг/кг (крысы-M);}$$

$$LD_{50} = 4500 \pm 406 \text{ мг/кг (крысы-F).}$$

Состояние переживших острую интоксикацию животных свидетельствует о приемлемой переносимости и малотоксичности препарата.

Измерение ректальной температуры у крыс показало некоторое повышение температуры у животных, получавших препарат в дозе 50 мг/кг, через три месяца от начала введения — $37,2 \pm 0,1^\circ\text{C}$ (крысы-M), $37,6 \pm 0,1^\circ\text{C}$ (крысы-F) ($p < 0,05$), у контрольных животных при дозе 25 мг/кг наметилась лишь тенденция к повышению — $36,3 \pm 0,1^\circ\text{C}$ (крысы-M), $36,3 \pm 0,1^\circ\text{C}$ (крысы-F).

Продолжительность гексеналового сна, при дозе препарата 50 мг/кг от контроля практически не отличалась, однако при дозе 25 мг/кг достоверно сократилась через 2–3 месяца — $30,2 \pm 0,8$ (крысы-M) и $30,4 \pm 0,8$ мин (крысы-F) ($p < 0,05$), в контроле она составила, соответственно (M-F), $38,4 \pm 0,6$ и $39,0 \pm 0,7$ мин.

При введении препарата «Протуб-2®» в дозе 50 мг/кг через два месяца наметилось снижение прироста массы тела крыс — $172,4 \pm 0,8$ (M) и $171,6 \pm 0,7$ г (F) ($p < 0,05$), в контроле — $188,4 \pm 0,6$ (M) и $186,2 \pm 0,5$ г (F) — с одновременным увеличением количества потребляемой воды. При дозе 25 мг/кг снижения прироста массы тела не отмечено во все сроки наблюдения, но потребление воды увеличилось.

Повышение количества выделяемой крысами мочи отмечено через два месяца при дозе 50 мг/кг — $18,9 \pm 0,5$ (М) и $19,0 \pm 0,5$ мл (F) ($p < 0,05$), в контроле и через три месяца при дозе 25 мг/кг. При дозе 8,6 мг/кг отличий от контроля по данному показателю не получено. pH мочи на протяжении всего срока наблюдения оставался близким к 6,0. Тест-реакция на наличие изониазида была положительной на протяжении всего эксперимента при всех дозах.

Спонтанная двигательная активность животных снижалась со второго месяца от начала введения препарата при дозе 50 мг/кг — $44,1 \pm 7,5$ (крысы-М) и $47,5 \pm 6,4$ пересеч./3 мин (крысы-F) ($p < 0,05$), в контроле, соответственно (М-F), $85,7 \pm 4,2$ (крысы-М) и $86,6 \pm 3,9$ пересеч./3 мин (крысы-F), при дозе 25 мг/кг — $68,3 \pm 5,6$ (крысы-М) и $69,1 \pm 7,0$ пересеч./3 мин (крысы-F) через 3 месяца воздействия. Аналогичная динамика наблюдалась и при регистрации исследовательского («норкового») рефлекса.

Повышение систолического артериального давления отмечено через три месяца от начала введения препарата в дозе 50 мг/кг — $124,8 \pm 1,0$ (крысы-М) и $128,6 \pm 3,4$ мм рт. ст. (крысы-F) ($p < 0,05$), у контрольных животных — $112,4 \pm 0,6$ (крысы-М) и $113,0 \pm 0,9$ мм рт. ст. (крысы-F), а в дозе — 25 мг/кг отмечена только тенденция, одновременно снижалась и частота сердечных сокращений.

При введении препарата в дозе 50 мг/кг через два месяца происходило снижение у крыс количества эритроцитов $3,9 \pm 0,1$ (М) и $3,8 \pm 0,1 \times 10^{12}/л$ (F) ($p < 0,05$), в контроле — $5,6 \pm 0,1$ (М) и $5,8 \pm 0,1 \times 10^{12}/л$ (F); гемоглобина — $125,4 \pm 1,8$ (М) и $123,0 \pm 1,6$ г/л (F) ($p < 0,05$), в контроле — $140,2 \pm 0,7$ (М) и $140,3 \pm 1,1$ г/л (F) с одновременным увеличением количества ретикулоцитов. Через три месяца наблюдений отличие от контроля по этим показателям стало значительней. Количество лейкоцитов несколько повысилось к третьему месяцу наблюдений, однако при сдвиге формулы крови в сторону снижения количества сегментоядерных нейтрофилов и повышения количества эозинофилов снижалось и количество тромбоцитов в периферической крови. К концу срока наблюдения отмечено некоторое снижение времени свертывания крови. СОЭ повышалась незначительно. При дозе 25 мг/кг обнаружены преимущественно тенденции к таким же изменениям. При дозе 8,6 мг/кг отчетливых отличий от контроля по данным показателям не обнаружено. Динамика биохимических показателей представлена в таблице 2. При введении препарата в дозе 50 мг/кг через два месяца и еще отчетливей через три отмечено повышение количества АЛТ и менее значительно — АСТ, однако лишь у 3–4 животных оно достигло величины, в два раза превышавшей контроль. Доза 25 мг/кг тоже вызвала повышение количества данных печеночных ферментов. Повышение уровня

Таблица 2

Динамика биохимических показателей

№	Доза, мг/кг	Мочевина сыворотки. ммоль/л		Общий белок сыворотки, г/л		Количество АЛТ, ед/л		Количество АСТ, ед/л		Глюкоза, ммоль/л		Холестерин общий, ммоль/л		Билирубин общий, ммоль/л	
		Самцы	Самки	Самцы	Самки	Самцы	Самки	Самцы	Самки	Самцы	Самки	Самцы	Самки	Самцы	Самки
Срок наблюдения – 1 месяц															
1	50	8,3 ± 0,05	8,2 ± 0,05	79,0 ± 1,0	79,3 ± 0,8	66,3 ± 2,0	61,9 ± 1,9	356,6 ± 2,3	354,4 ± 1,8	5,8 ± 0,2	5,8 ± 0,2	1,6 ± 0,03	1,7 ± 0,03	8,2 ± 0,08	8,1 ± 0,08
	25	8,1 ± 0,04	8,2 ± 0,05	78,4 ± 0,8	79,4 ± 0,9	62,0 ± 1,5	61,8 ± 2,0	350,0 ± 2,1	352,1 ± 2,1	5,7 ± 0,1	5,8 ± 0,2	1,6 ± 0,04	1,6 ± 0,04	8,1 ± 0,04	8,1 ± 0,06
	8,6	8,1 ± 0,04	8,1 ± 0,04	78,7 ± 1,0	79,3 ± 1,1	61,5 ± 2,4	61,6 ± 1,9	354,4 ± 2,0	357,0 ± 1,8	5,6 ± 0,1	5,6 ± 0,2	1,6 ± 0,03	1,6 ± 0,04	8,1 ± 0,06	8,0 ± 0,04
	Контроль	8,1 ± 0,03	8,1 ± 0,04	78,6 ± 0,9	79,0 ± 0,8	61,4 ± 2,2	61,7 ± 1,8	354,3 ± 2,2	356,3 ± 1,8	5,6 ± 0,1	5,7 ± 0,2	1,6 ± 0,04	1,6 ± 0,04	8,0 ± 0,03	8,1 ± 0,03
Срок наблюдения – 2 месяца															
2	50	8,9 ± 0,04	9,0 ± 0,06	81,4 ± 0,6	81,0 ± 0,7	108,6 ± 2,1*	104,3 ± 2,0*	370,0 ± 3,0*	366,3 ± 2,8*	6,0 ± 0,2	5,9 ± 0,1	1,6 ± 0,04	1,6 ± 0,03	8,2 ± 0,06	8,1 ± 0,08
	25	8,3 ± 0,06	8,4 ± 0,05	80,4 ± 0,5	82,1 ± 0,7	76,4 ± 1,6*	82,3 ± 2,1*	356,1 ± 2,1	360,0 ± 2,6	5,7 ± 0,2	5,7 ± 0,1	1,6 ± 0,03	1,6 ± 0,03	8,1 ± 0,04	8,1 ± 0,04
	8,6	8,1 ± 0,04	8,1 ± 0,05	80,6 ± 0,5	80,8 ± 0,4	61,4 ± 1,8	62,0 ± 2,0	353,4 ± 2,1	354,3 ± 2,1	5,7 ± 0,1	5,7 ± 0,2	1,6 ± 0,04	1,6 ± 0,03	8,1 ± 0,03	8,1 ± 0,03
	Контроль	8,1 ± 0,04	8,1 ± 0,04	80,2 ± 0,6	80,0 ± 0,6	61,8 ± 1,8	61,9 ± 1,8	354,2 ± 2,4	356,1 ± 2,1	5,7 ± 0,1	5,7 ± 0,2	1,6 ± 0,03	1,6 ± 0,04	8,1 ± 0,04	8,1 ± 0,03
Срок наблюдения – 3 месяца															
3	50	9,4 ± 0,06*	9,6 ± 0,05*	97,3 ± 0,9*	94,4 ± 0,8*	114,3 ± 2,0*	108,5 ± 1,8*	376,1 ± 2,6*	369,4 ± 2,8*	7,0 ± 0,2*	6,8 ± 0,1*	1,2 ± 0,04*	1,1 ± 0,04*	9,3 ± 0,06*	9,2 ± 0,08*
	25	8,8 ± 0,05*	8,7 ± 0,04*	81,3 ± 0,6	80,5 ± 0,8	79,1 ± 1,8	80,3 ± 2,0	356,0 ± ± 2,1	360,1 ± 2,0	5,9 ± 0,1	6,0 ± 0,2	1,6 ± 0,04	1,6 ± 0,04	8,7 ± 0,05*	8,8 ± 0,06*
	8,6	8,2 ± 0,04	8,3 ± 0,04	80,0 ± 0,7	81,1 ± 0,9	61,4 ± 2,0	62,2 ± 1,8	356,2 ± 1,8	355,3 ± 2,0	5,6 ± 0,1	5,7 ± 0,2	1,6 ± 0,03	1,6 ± 0,03	8,1 ± 0,04	8,1 ± 0,03
	Контроль	8,2 ± 0,03	8,2 ± 0,03	79,6 ± 0,9	79,8 ± 0,8	61,5 ± 1,8	61,7 ± 1,6	354,4 ± 2,1	357,2 ± 2,1	5,6 ± 0,2	5,6 ± 0,2	1,6 ± 0,04	1,6 ± 0,04	8,1 ± 0,04	8,1 ± 0,04

Примечание: * – отличия статистически достоверны при $p < 0,05$.

билирубина отмечено только через 3 месяца, более значительно — при дозе 50 мг/кг. Через 3 месяца, а в тенденции — и через 2, установлено повышение уровня мочевины и глюкозы в сыворотке крови. Количество общего белка повысилось при дозе 50 мг/кг через 3 месяца, а количество холестерина даже понизилось.

Экскреция ксантуреновой кислоты регистрировалась в моче животных в небольшом количестве только через 3 месяца при дозе 50 мг/кг — $4,6 \pm 0,6$ (М) и $4,3 \pm 0,6$ мкг/мл (F). У контрольных животных ксантуреновая кислота в моче не определялась.

Таким образом, препарат «Протуб-2» можно отнести к малотоксичным (по степени токсичности) по Hodge и Sterner, а по классификации опасности веществ — к 3-му классу (умеренно опасные) с характерными проявлениями интоксикации при введении препарата в дозе 50 мг/кг в виде снижения количества эритроцитов и гемоглобина, увеличением количества ретикулоцитов, лейкоцитов в основном за счёт количества лимфоцитов, повышения количества АЛТ, уровня мочевины и глюкозы, экскреции ксантуреновой кислоты в мочу подопытных животных.

Разовая суточная доза препарата 8,6 мг/кг — достаточно надёжна по токсикологическим признакам, что послужило основанием для государственной регистрации препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колпакова Т.А., Прякина В.Н. Тяжелые лекарственные осложнения в клинике туберкулеза // XIV съезд научно-медицинской ассоциации фтизиатров. — Йошкар-Ола, 1999. — С. 81.
2. Колотилова А.И., Глушанков Е.П. Витамины (химия, биохимия и физиологическая роль). — Л.: Изд-во Ленинградского ун-та, 1976. — 274 с.
3. Лукьянов А.С., Лукьянова Л.А., Чернавская Н.М., Гилязов С.Ф. Биоэтика. — М., 1996. — 360 с.

4. Мишин В.Б., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуальных режимах химиотерапии. — М.: Медицина, 2004. — 208 с.

5. Марцонь Л.В., Шепельская Н.Р. К вопросу изучения поведенческих реакций крыс в гигиенических исследованиях // Гигиена и санитария. — 1980. — № 7. — С. 46 — 47

6. Основы фармакотерапии и клинической фармакологии / Под ред. М.Д. Гаевого, В.И. Петрова. — Ростов н/Д.: Феникс, 2010. — 800 с.

7. Портяная Н.И., Соколовский В.В., Осипенко Б.Г. и др. Биохимия гидразинов / Под ред. Н.И. Портяной, Г.Г. Юшкова. — Ангарск: Изд-во государственной технической академии, 2005. — 92 с.

8. Руководство к практическим занятиям по физиологии человека и животных: учеб. пособие / Под ред. И.П. Ашмарина, А.А. Каменского, Г.С. Суховой. — М.: МГУ, 2004. — 256 с.

9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: Медицина, 2005. — 832 с.

10. Трахтенберг И.М. Проблема нормы в токсикологии. — М.: Медицина, 1991. — 208 с.

11. Усов К.И., Юшков Г.Г., Расулов М.М., Гуцин А.С. Установление параметров острой токсичности противотуберкулезных препаратов содержащих и не содержащих пиридоксина гидрохлорид // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — № 8. — С. 38 — 41.

12. Gobaille S. Xanthurenic acid distribution, transport, accumulation and release in the rat brain // J. Neurochem. — 2008. — V. 105, N 3. — P. 982 — 993

13. Hall L., Jude K.P., Clark S.L., Wengenack N.L. Antimicrobial susceptibility testing of mycobacterium tuberculosis complex for first and second line drugs by broth dilution in a microtiter plate format // J. Vis. Exp. — 2011. — Vol. 24 (52). — P. 3791 — 3794.

Сведения об авторах

Усов Константин Ильич — младший научный сотрудник НИИ биофизики ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия» (665830, г. Ангарск, ул. Партизанская, 2; e-mail: konstausov@ya.ru)

Юшков Геннадий Георгиевич — кандидат медицинских наук, профессор кафедры экологии и безопасности деятельности человека, заместитель директора по науке НИИ биофизики ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия» (665830, г. Ангарск, ул. Партизанская, 2; тел.: 8 (3955) 95-70-68; e-mail: prof_ushkov@mail.ru)

Шаура Юлия Юрьевна — инженер, соискатель кафедры экологии и безопасности деятельности человека ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»

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