УДК [615+577.21]:616-002.5:615.28

П. Б. Антоненко, *д-р мед. наук, доц.*

ЗВ'ЯЗОК КОНЦЕНТРАЦІЇ ІЗОНІАЗИДУ З МАРКЕРАМИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Уже понад 50 років ізоніазид залишається головною зброєю в боротьбі з туберкульозом (ТБ). Його метаболізм є предметом серйозних досліджень, більшість з яких фокусується на фармакодинамічних і токсикологічних аспектах певних метаболітів ізоніазиду. Численні метаболіти ізоніазиду були ідентифіковані, включаючи гідразин, ацетилгідразин, ізонікотинову кислоту, амоній тощо [1; 2]. Дві найбільші форми токсичності ізоніазиду, що спостерігаються у тварин і людей — це нейротоксичність і гепатотоксичність [3]. Водночас механізм токсичної дії ізоніазиду остаточно не зрозумілий. Одним із можливих механізмів є утворення вільних радикалів.

Метою даної роботи було з'ясування можливого зв'язку між рівнем ізоніазиду й одного з його основних метаболітів — ацетилізоніазиду та вмістом маркерів стану про- й антиоксидантної систем у хворих на туберкульоз.

Матеріали та методи дослідження

Зразки крові були одержані від 84 хворих на ТБ легень, що вперше діагностований, в Одеському обласному протитуберкульозному диспансері в 2012 р., з яких 39 (46,4 %) жінок, решта 45 (53,6 %) — чоловіків. Вік хворих від 18 до 73 років (середній вік — 35,9 року). Усі хворі на туберкульоз одержували ізоніазид усередину з розрахунку 4–6 мг/кг маси тіла (загалом 300–400 мг) на добу згідно з наказом МОЗ України № 384 від 9.06.2006 р. [4]. Взяття венозної крові проводили у хворих на ТБ через 2, 4, 6 і 24 год після прийому ізоніазиду. Вміст ізоніазиду вимірювали згідно з методикою Волленберга в модифікації Р. І. Шендерової [5]. Метод базується на здатності ізоніазиду утворювати в кислому середовищі з ванадієвокислим амонієм кольорову комплексну сполуку, інтенсивність забарвлення якої вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 при 400 нм. Вміст ацетилізоніазиду виявляли за вищенаведеною методикою, але попередньо додавали до зразків сироватки крові хворих сірчану кислоту, яка призводить до перетворення ацетилізоніазиду в ізоніазид, і в результаті вимірювали вміст «загального» ізоніазиду (ізоніазид + ацетилізоніазид). Для обчислення рівня ацетилізоніазиду від концентрації «загального» ізоніазиду віднімали раніше отриману концентрацію «чистого» ізоніазиду (без додавання сірчаної кислоти). Рівень дієнових кон'югатів (ДК) вимірювали в сироватці крові з використанням гептан-ізопропілового спирту із подальшим визначенням на СФ-46 при 233 нм [6]. Активність каталази вимірювали в сироватці з застосуванням перекису водню і молібдату амонію із подальшим визначенням на СФ-46 при 410 нм [7]. Потім обчислювали інтегральний показник — антиоксидантний індекс (АОІ) як відношення активності каталази до вмісту ДК. Обчислення фармакокінетичних і статистичних даних проводили із залученням Microsoft Excel, програми "Primer Biostatistica".

Результати дослідження та їх обговорення

Згідно з одержаними даними, максимальний рівень ацетилізоніазиду 4,752 мкг/мл спостерігали через 4 год після введення ізоніазиду. У наступні часові відрізки вміст ацетилізоніазиду поступово знижувався. Мінімальний рівень метаболіту ізоніазиду спостерігався наприкінці доби — 3,244 мкг/мл. Водночас у самого ізоніазиду максимальна концентрація спостерігалася через 2 год і становила 4,162 мкг/мл з подальшим

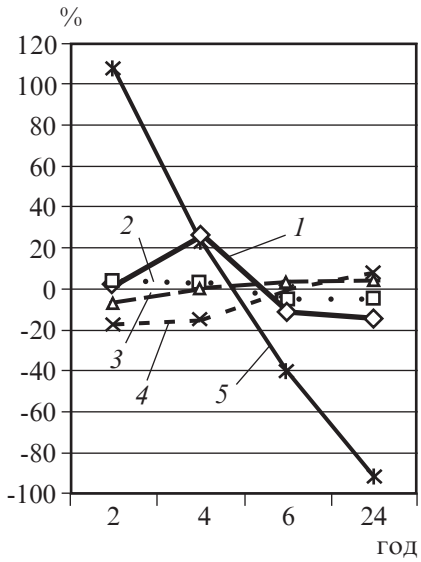

Рис. 1. Динаміка концентрації ізоніазиду, ацетилізоніазиду і показників про-/антиоксидантної систем у хворих на туберкульоз щодо середньодобового рівня відповідного показника, %: *1* — ацетиліоніазид; *2* — дієнові кон'югати; *3* — каталаза; *4* — АОІ; *5* — іоніазид

зниженням концентрації наприкінці доби — 0,162 мкг/мл. Протягом доби відбувалося поступове зменшення рівня ДК і зростання активності каталази з АОІ на тлі поступового зменшення концентрації метаболітів ізоніазиду після 4 год (рис. 1). Так, через 2 год після прийому ізоніазиду відзначалася максимальна концентрація ДК — 1,663 моль/л (табл. 1, див. рис. 1). У наступних часових відрізках вміст ДК поступово знижувався і досягнув свого мінімуму — 1,521 моль/л через добу. Щодо активності каталази й антиоксидантного індексу, то відзначалася зворотна закономірність — мінімальна активність спостерігалася через 2 год після прийому препарату — 0,151 мкат/л і 0,092 відповідно — з поступовим зростанням і максимумом через 24 год — 0,168 мкат/л і 0,120 відповідно. Вірогідна різниця між показниками про- й антиоксидантної систем на різних часових відрізках була відсутня.

Таблиця 1

Вміст ізоніазиду і ацетилізоніазиду та показники про- й антиоксидантної систем у хворих на туберкульоз протягом доби

Час, год	Концентрація, мкг/мл		Дієнові кон'югати, моль/л	Каталаза, мкат/л	Антиоксидантний індекс
	ізоніазиду	ацетилізоніазиду			
2	4,162±0,198	3,788±0,461	1,663±0,120	0,151±0,024	0,092±0,018
4	2,481±0,202	4,752±0,499	1,655±0,105	0,162±0,034	0,095±0,020
6	1,194±0,174	3,390±0,367	1,526±0,095	0,166±0,025	0,111±0,018
24	0,162±0,121	3,244±0,432	1,521±0,104	0,168±0,032	0,120±0,023
Сер.	2,005±0,200	3,790±0,438	1,602±0,096	0,162±0,023	0,112±0,020

Одержані дані засвідчили, що зменшення концентрації ізоніазиду і ацетилізоніазиду протягом доби після введення асоціювалося з певним зменшенням вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів — ДК і зростанням активності ферменту антиоксидантної системи — каталази, а також АОІ. Це узгоджується з даними літератури, згідно з якими ізоніазид характеризується системною токсичністю, зокрема гепато- і нейротоксичністю [3].

Зважаючи на зростання показників антиоксидантної системи (каталаза) і зменшення вмісту продуктів прооксидантної системи (ДК) на тлі зменшення вмісту метаболітів ізоніазиду в крові хворих на ТБ було доцільним дослідити наявність кореляції між показниками про- й антиоксидантної систем і концентрацією ацетилізоніазиду та ізоніазиду. Для цього було проаналізовано зв'язок між вказаними показниками в кожному окремому часовому відрізку — 2, 4, 6, 24 год.

При дослідженні кореляції між маркерами про- й антиоксидантної систем було встановлено наявність прямої кореляції між концентрацією ацетилізоніазиду через 4 год після введення ізоніазиду, а також середньодобової концентрації з рівнем ДК; розрахункове значення t-критерію становить 2,326 і 4,896 відповідно при критичному значенні t-критерію 1,988 в даному випадку і далі в тексті (рис. 2).

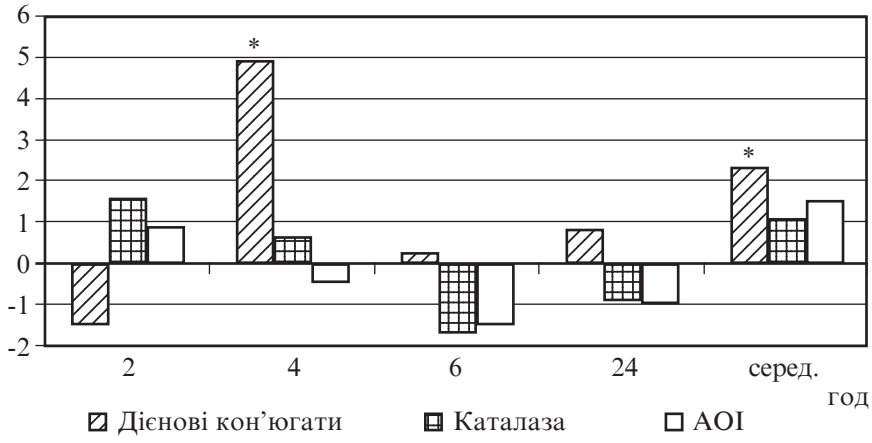

Рис. 2. Кореляція між концентрацією ацетилізоніазиду та відповідними часовими показниками про- й антиоксидантної систем. На рис. 2, 3: за віссю абсцис — час після введення ізоніазиду (серед. — середньодобовий показник); за віссю ординат — розрахунковий t-критерій; * — розрахункове значення t-критерію є більшим від його критичного значення (1,988)

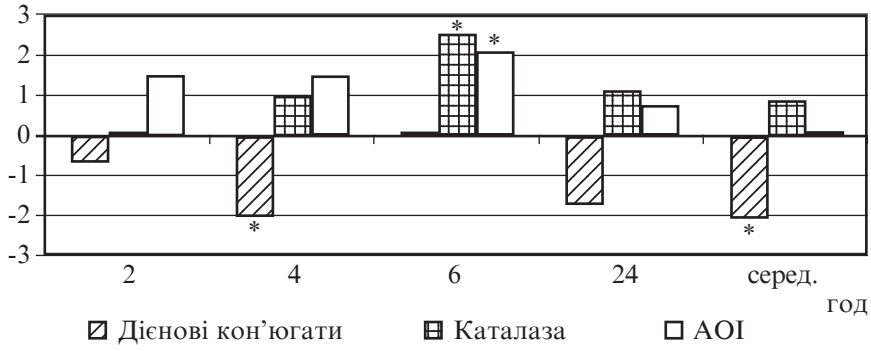

Рис. 3. Кореляція між концентрацією ізоніазиду та відповідними часовими показниками про- й антиоксидантної систем

Таблиця 2

Кореляція між співвідношенням ацетилізоніазид/ізоніазид та маркерами про- й антиоксидантної систем

Час, год	Дієнові кон'югати	Каталаза	Антиоксидантний індекс
2	1,299	0,692	0,163
4	2,684*	-1,989*	-2,599*
6	0,153	-2,483*	-2,414*
24	1,880	-0,689	-0,904
Сер.	2,123*	-1,113	-1,527

Примітка. * — розрахункове значення t-критерію є більшим від його критичного значення (1,988)

Через 4 год після введення ізоніазиду спостерігалась обернена кореляція між концентрацією протитуберкульозної речовини і вмістом ДК (розрахункове значення t-критерію 2,011), а через 6 год — пряма кореляція з активністю каталази й AOI (розрахункове значення t-критерію 2,544 і 2,086). Також середньодобовий рівень ізоніазиду обернено корелював із вмістом ДК. Таким чином, одержані результати засвідчили обернену кореляцію між концентрацією ізоніазиду і вмістом ДК, а також пряму кореляцію з активністю каталази і рівнем антиоксидантного індексу (рис. 3).

Для дослідження впливу метаболітів ізоніазиду на стан про- й антиоксидантної систем з урахуванням концентрації вихідної сполуки було обчислено співвідношення ацетилізоніазид/ізоніазид з подальшим математичним аналізом на наявність кореляції (табл. 2). Співвідношення ацетилізоніазид/ізоніазид прямо корелювало з вмістом ДК через 4 год і в середньому протягом доби (розрахункове значення t-критерію 2,684 і 2,123 відповідно), водночас обернено корелювало з активністю каталази через 4 і 6 год (-1,989 і -2,483 відповідно), а також AOI (розрахункове значення t-критерію -2,599 і -2,414).

Отже, згідно з отриманими даними, спостерігається пряма кореляція між вмістом ацетилізоніазиду і його співвідношенням з ізоніазидом щодо вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів (ДК) і обернена кореляція з активністю антиоксидантної системи (каталази). Одержані результати засвідчили, що токсичність ізоніазиду, принаймні частково, може бути пов'язана з утворенням ацетилізоніазиду.

Висновки

1. Зменшення концентрації ацетилізоніазиду та ізоніазиду у хворих на туберкульоз через 2–4 год після введення ізоніазиду асоціювалося зі зменшенням рівня дієнових кон'югатів і збільшенням активності каталази.

2. Збільшення вмісту ацетилізоніазиду через 4 год після введення асоціювалося зі збільшенням вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів, що свідчить про ймовірну токсичність метаболіту ізоніазиду — ацетилізоніазиду.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ramachandran G.* Role of pharmacogenomics in the treatment of tuberculosis : a review / G. Ramachandran, Soumya Swaminathan // Pharmacogenomics and Personalized Medicine. – 2012. – N 5. – P. 89–98.

2. *Role* of reactive metabolites in drug-induced hepatotoxicity / A. Srivastava, J. L. Maggs, D. J. Antoine [et al.] // Handb. Exp. Pharmacol. – 2010. – N 196. – P. 165–194.

3. *Association* of N-acetyltransferase 2 and cytochrome P450 2E1 gene polymorphisms with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Western India / V. H. Gupta, D. N. Amarapurkar, M. Singh [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2013. – Vol. 28, N 8. – P. 1368–1374.

4. *Про* затвердження протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз : Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006 р. : нормативні директивні правові документи. – К., 2006. – 87 с.

5. *Шендерова Р. И.* Определение активного тубазида в сыворотке крови методом Вилленберга / Р. И. Шендерова // Лабораторное дело. – 1975. – № 2. – С. 114–116.

6. *Стальная И. Д.* Современные методы в биохимии / И. Д. Стальная. – М., Медицина, 1977. – С. 63.

7. *Метод* определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарева // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

Надійшла 12.10.2015

Рецензент д-р мед. наук, проф. Н. А. Мацегора

УДК [615+577.21]:616-002.5:615.28
П. Б. Антоненко
ЗВ'ЯЗОК КОНЦЕНТРАЦІЇ ІЗОНІАЗИДУ З МАРКЕРАМИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ

Метою даної роботи було з'ясування можливого зв'язку між вмістом ізоніазиду та його метаболіту ацетилізоніазиду з вмістом маркерів стану про- й антиоксидантної систем у хворих на легеневий туберкульоз. Вимірювали вміст ізоніазиду, ацетилізоніазиду, рівень дієнових кон'югатів і активність каталази у венозній крові через 2, 4, 6 і 24 год. після прийому стандартної дози ізоніазиду.

Концентрація ізоніазиду у хворих на туберкульоз обернено корелювала з рівнем дієнових кон'югатів і прямо — з активністю каталази. Збільшення вмісту ацетилізоніазиду через 4 год. після введення асоціювалося з підвищенням вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів. Одержані результати засвідчили, що токсична дія ізоніазиду частково пов'язана з утворенням ацетилізоніазиду.

Ключові слова: ацетилізоніазид, ізоніазид, перекисне окиснення ліпідів, туберкульоз.

UDC [615+577.21]:616-002.5:615.28
P. B. Antonenko
THE CONNECTION BETWEEN ISONIAZID LEVEL AND MARKERS OF LIPIDS PEROXIDATION IN THE PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

The goal of present work was investigation of putative link between level of isoniazid and its principal metabolite acetylisoniazid with the level of pro- and antioxidant systems markers in patients with pulmonary tuberculosis (TB). Isoniazid, acetylisoniazid, diene conjugates (DC) level and catalase activity were detected in venous blood 2, 4, 6 and 24 hrs. after ingestion of standard dose of isoniazid.

Isoniazid concentration in TB-patients was in reverse correlation with DC level and in direct correlation with catalase activity. Increasing of acetylisoniazid level 4 hrs after isoniazid administration associated with raising of markers of lipids peroxydation. The obtained data witnessed that toxic effect of isoniazid partially can be explained by production of acetylisoniazid.

Key words: acetylisoniazid, isoniazid, lipids peroxydation, tuberculosis.

УДК 618.14-002-08:615.849

О. Я. Назаренко[1], *д-р мед. наук,*
І. З. Гладчук, *д-р мед. наук, проф.,*
А. Г. Волянська, *канд. мед. наук, доц.*

ІНФОРМАТИВНІСТЬ ТРАНСВАГІНАЛЬНОЇ ГІДРОЛАПАРОСКОПІЇ ПРИ ОБСТЕЖЕННІ ПАЦІЄНТОК З БЕЗПЛІДНІСТЮ

Одеський національний медичний університет
[1] Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса

Вступ

Вперше огляд органів черевної порожнини шляхом уведення в неї освітлювальних приладів здійснив російський акушер-гінеколог Д. О. Отт (1901). Автор назвав даний метод вентроскопією і застосовував його під час вагінальних операцій. Цього ж року Г. Келлінг на з'їзді німецьких природознавців і лікарів продемонстрував огляд черевної порожнини собаки за допомогою цистоскопа після попереднього створення пневмоперитонеума. У подальшому метод огляду органів малого таза за допомогою ендоскопа через заднє склепіння піхви дістав назву кульдоскопії, а ревізія черевної порожнини, здійснювана при введенні оптичної системи через передню черевну стінку, названа лапароскопією [1].

A. Decker і T. Cherry (1944) повідомили про застосування кульдоскопії в діагностиці захворювань органів малого таза. Метод набув подальшого розвитку у роботах F. S. Billingsley et al. (1963), R. H. Hall et al. (1967) та ін. Проте через низьку інформативність, необхідність виконання процедури в коліно-ліктьовому положенні хворої метод поступився місцем стандартній трансабдомінальній лапароскопії (ТАЛ), яка сьогодні є «золотим стандартом» у діагностиці та лікуванні інтраабдомінальної патології [2–4].

Gordts et al. (1998) представили нову ендоскопічну техніку візуальної діагностики органів малого таза у жінок, виконувану через заднє склепіння піхви в положенні хворої лежачи на спині, як при піхвових операціях. Ураховуючи, що дана процедура виконується в середовищі фізіологічного розчину, вона дістала назву трансвагінальної гідролапароскопії (ТВГЛ). Головною перевагою даної методики є можливість виконання її в амбулаторних умовах під місцевою інфільтраційною або внутрішньовенною анестезією. Недолік ТВГЛ-діагностики — обмеженість візуального огляду органів, розташованих у задній частині порожнини малого таза, і відсутність звичного для лікарів панорамного огляду органів малого таза [7].

Сьогодні проведено обмежену кількість досліджень, які вивчають діагностичну точність ТВГЛ порівняно зі стандарт-