

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Триада X, 1998. — 480 с.
2. Изачек Ю.А. Синдром мальабсорбции у детей. — М.: Корона-принт, 1991. — 302 с.
3. Лысыков Ю.А. Морфометрические критерии целиакии у детей. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2004. — №1. — С.100-101.
4. Логинов А.С., Парфенов А.И. Болезни кишечника: Рук-во для врачей. — М.: Медицина, 2009. — 631с.
5. Мухина Ю.Г., Ужевко С.А., Котлукова Н.П. и др. Критерии остроты патологического процесса при целиакии у детей. // Педиатрия. — 1990. — №7. — С. 23-26.
6. Ревнова М.О. Целиакия у детей: клинические проявления, диагностика, эффективность безглютеновой диеты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2005. — 39 с.
7. Хомерики С.Г. Патогенетические особенности и морфологические проявления целиакии // Consilium medicum. Приложение «Гастроэнтерология». — 2007. — Т. 9. №1. http://old.consilium-medicum.com/media/gastro/07_01/34.shtml.
8. Fasano A., Catassis C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. // Gastroenterology. — 2001. — Vol.120. — P.636- 651.
9. Freeman H.J. Biopsy — defined adult celiac desiasis in Asian — Canadians. // Can. J Gastroenterol. — 2003. — Vol.17. — P.433-436.
10. Gidrewicz D., Lyon M.E., Trevenen C., Decker Butzner J. Evaluation of the 2012 ESPGHAN Coeliac Disease Guidelines in a North American Cohort. // 4th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 2012, November, 14-18. — Taipei, Taiwan, 2012. — P. 71.
11. Green P.H. Endoscopic markers in the diagnosis of celiac disease; what is specific? // Coeliac disease. Proceedings of the 10-th International Symposium on Coeliac Disease. — Paris, 2002. — P. 40-41.
12. Marsh M. Gluten, major histocompatibility complex and small intestine. A molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity // Gastroenterology. — 1992. — Vol. 102. — P. 330-354.
13. Meeuwisse G.W. Diagnostic criteria in celiac disease // Acta. Paediatr. Scand. — 1970. — Vol. 59. — P. 461-463.
14. Walker-Smith J.A., Guandalini S., Schmitz J., et al. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. // Arch. Dis. Child. — 1990. — Vol. 65. — P. 909-911.

Информация об авторах: Анциферова Оксана Викторовна — врач-педиатр, 664047, г. Иркутск, ул. Байкальская, 109, тел. (3952) 211230; Решетник Любовь Александровна — заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; Голубев Сергей Степанович — к.м.н., заведующий отделением.

© УСОВ К.И., ЮШКОВ Г.Г., БАДЕНИКОВА К.А. — 2013
УДК 615.9

УСТАНОВЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ КОМБИНАЦИИ ЦИКЛОСЕРИНА И ПИРИДОКСИНА ГИДРОХЛОРИДА В СОСТАВЕ ЕДИНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ (ПРЕПАРАТ «КОКСЕРИН ПЛЮС»)

Константин Ильич Усов, Геннадий Григорьевич Юшков, Ксения Артемовна Баденикова
(Ангарская государственная техническая академия, ректор — к.т.н. А.В. Бадеников, НИИ биофизики, отдел токсикологии, руководитель — к.б.н. К.И. Усов, кафедра экологии и безопасности жизнедеятельности человека, зав. — к.х.н. Т.М. Филиппова)

Резюме. В рамках доклинического исследования комбинации циклосерина (250 мг) и пиридоксина гидрохлорида (25 мг) в составе единой лекарственной формы (препарат «Коксерин плюс») установлены параметры острой токсичности препарата. Исследование проведено с использованием в качестве экспериментально-биологических моделей белых нелинейных мышей (n=168) и крыс (n=168). Препарат «Коксерин плюс», по параметрам острой токсичности может быть отнесен к практически нетоксичным по Hodge и Sterner, а по классификации опасности — к IV классу (малоопасные).

Ключевые слова: токсичность, LD₅₀, параметры токсичности, класс опасности, циклосерин, пиридоксина гидрохлорид, витамин B₆, противотуберкулезный препарат.

ESTABLISHMENT OF PARAMETERS OF ACUTE TOXICITY OF THE COMBINATION OF TSIKLOSERIN AND PIRIDOKISIN OF THE HYDROCHLORIDE AS A PART OF THE UNIFORM MEDICINAL FORM (PREPARATION «COXERIN PLUS»)

K.I. Usov, G.G. Yushkov, K.A. Badnikova
(Angarsk State Technical Academy, Russia)

Summary. Within preclinical research of a combination cycloserine (250 mg) and a hydrochloride pyridoxine (25 mg) as a part of a uniform medicinal form (preparation «Coxerin Plus») the parameters of acute toxicity of a preparation have been established. The research has been conducted with the use of experimental and biological models of white nonlinear mice (n=168) and rats (n=168). The preparation «Coxerin Plus», on the parameters of acute toxicity can be referred to almost nontoxic on Hodge and Sterner, and on danger classification — to the IV class (low-dangerous).

Key words: toxicity, DL₅₀, toxicity parameters, danger class, cycloserine, pyridoxine hydrochloride, B₆ vitamin, antitubercular preparation.

Эпидемиологическая ситуация с лёгочным туберкулёзом в стране остается сложной. Относительная стабилизация стандартизованных показателей регистрируется на высоких уровнях. Среди причин специалисты указывают на формирование множественной лекарственной устойчивости микобактерий, приводящей к рецидивам — скрытым резервам эпидемии. Отсюда возникает необходимость в обеспечении специализированных лечебных учреждений эффективными лекарственными средствами, преодолевающими барьер

устойчивости. В этом смысле становится привлекательным использование таких препаратов, как «Коксерин плюс», особенно после неудачного лечения основными противотуберкулёзными препаратами и при сочетании туберкулеза с острыми инфекциями мочевыводящих путей, вызванными чувствительными штаммами грамположительных и грамотрицательных бактерий. Особо значимым является факт включения в комбинацию пиридоксина гидрохлорида, предположительно могущего снизить побочные эффекты циклосерина. К сожалению

нию, большая часть имеющейся информации по токсикологии «Циклосерина» приходится на середину прошлого века, т.е. время активного внедрения препарата в практику лечения туберкулеза [5,11]. Данная работа является попыткой восполнения некоего информационного дефицита через инструктивный объем доклинического изучения.

Циклосерин характеризуется различной степенью токсичности для человека и лабораторных животных. Вводимый даже в высоких дозах (50-100-200 мг/кг) в течение длительного срока (до 1 года) он мало влиял на состояние организма животных, вызывая кратковременное снижение артериального давления и температуры тела, снижение содержания в крови гемоглобина и эритроцитов (и ретикулоцитов), учащение дыхания и тахикардию. Лишь в дозе 500 мг/кг Циклосерин вызывал выраженные патоморфологические изменения токсического генеза. Установлена LD_{50} для мышей при внутрижелудочном введении: 5,29-8,6 г/кг, для крыс — более 5 г/кг [7, 11].

В химиотерапевтической практике Циклосерин назначают взрослым перед едой в дозе 250 мг 2-3 раза в день из расчета 12,5 мг/кг сут, но не более 1 г/сут до достижения лечебного эффекта [5]. Циклосерин подавляет большинство существующих пиридоксаль-5-фосфат — зависимых ферментов, о чем свидетельствует работы [10].

Согласно данным [4], витамин B_6 относится к малотоксичным веществам и широко используется как терапевтическое средство при различных заболеваниях, причем иногда в высоких дозах (50-200 мг) и длительное время без проявления признаков интоксикации. В то же время заслуживают внимания сведения, полученные в экспериментах на собаках, когда животным давали пиридоксина гидрохлорид в дозах 100 и 200 мг/кг в течение двух месяцев, что вызвало значительные изменения гематологических, биохимических и гистохимических показателей.

Цель работы: установить LD_{50} , степень токсичности, класс опасности комбинации циклосерина и пиридоксина гидрохлорида в составе единой лекарственной формы (препарат «Коксерин плюс», производства Индия). Выявить вклад пиридоксина гидрохлорида в составе препарата «Коксерин плюс» по факту летальности подопытных животных.

Материалы и методы

Препарат «Коксерин плюс» это современный комбинированный противотуберкулезный препарат, предназначенный для проведения химиотерапии туберкулеза, а также для лечения инфекций мочевыводящих путей не установленной локализации. Состав препарата отражен в таблице 1.

Таблица 1

Состав препарата «Коксерин плюс»

1.	Активные вещества ядра — фармакологическая группа	Количество, мг
1.1	Циклосерин — антибиотик, противотуберкулезное средство	250,00
1.2	Пиридоксина гидрохлорид — витамины и витаминоподобные средства	25,00
2.	Вспомогательные вещества ядра	
	Метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер 1:2, магния оксид, кросповидон, гипромеллоза, магния трисиликат, тальк очищенный, магния стеарат.	
3.	Вещества оболочки	
	Этилцеллюлоза, титана диоксид, тальк очищенный, диэтилфталат, пропиленгликоль, гипромеллоза.	

Острую токсичность препарата «Коксерин плюс» устанавливали по Керберу, на белых нелинейных мышках массой тела 18-20 г, белых нелинейных крысах, мас-

сой тела 180-200 г, подобранных по принципу аналогов и полученных из специализированного вивария (ветеринарное удостоверение 238 №0019480).

Исследование проведено в соответствии с этическими требованиями, изложенными в «Правилах проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу Минздрава СССР №755 от 12.08.1977 г.). Содержание животных соответствовало СанПиН 2.1.2.12-18-2006 «Санитарные правила по обустройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)». Исследования выполнялись согласно Правилам лабораторной практики (приказ Минздравсоцразвития России №708н от 23.08.2010 г.).

Было сформировано по 7 групп животных по 12 особей в каждой ($n=6$ М, $n=6$ F). Работы выполнялись в соответствии с руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств А.Н. Миронова [2]. Препарат «Коксерин плюс» испытывали в дозах 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500 мг/кг с шагом дозы 500 мг/кг для мышей, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 8500 мг/кг, с шагом дозы 500 мг для крыс получавших, при однократном введении в желудок в виде водной взвеси с помощью металлического атравматичного зонда через рот. Однократный объем вводимой суспензии не превышал для белых мышей — 0,5 мл, белых крыс — 5 мл [3]. Для достижения больших доз препараты вводили дискретно в 2-3 приема на протяжении 6 часов [2]. Контрольная группа животных получала соответствующий объем прокипяченной охлажденной дистиллированной воды. Расчет вводимой дозы (дозирование) комбинированных препаратов проводилось на сумму активных компонентов таблеток. Период наблюдения за подопытными животными составлял 14 суток [2].

Регистрируемые показатели: смертность, срок наступления гибели, клиника отравления, ежедневное наблюдение за общим состоянием и поведением, вскрытие всех погибших животных, а в конце периода наблюдения — всех выживших.

Данные исследования обработаны математически с использованием описательной статистики.

Результаты и обсуждения

Клиническая картина острого отравления как у мышей, так и у крыс проявлялась в беспокойстве сразу после введения, но через 15-30 мин у некоторых животных отмечено снижение двигательной активности, шаткая походка, но через 30-40 мин все животные становились малоподвижными, впадали в сон, не реагировали на звук (дозы — в диапазоне 5000-6000 мг/кг). Такое состояние продолжалось 4-5 часов, после чего животные постепенно приходили в исходное состояние (через 8-10 часов).

Поздней гибели не отмечено. На вскрытии погибших животных — гемодинамические расстройства с отчетливым кровенаполнением внутренних органов. Выжившие животные через 2-3 суток от момента введения по состоянию приближались к контрольным. В течение последующих 14 суток наблюдения отличий от контроля не установлено, в т.ч. и по результатам вскрытия.

В результате проведенного эксперимента были установлены среднесмертельные дозы препарата «Коксерин плюс»:

$$LD_{50} = 6925 \pm 188 \text{ мг/кг (мыши-самцы);}$$

$$LD_{50} = 6925 \pm 188 \text{ мг/кг (мыши-самки);}$$

$$LD_{50} = 7333 \pm 188 \text{ мг/кг (крысы-самцы);}$$

$$LD_{50} = 7417 \pm 188 \text{ мг/кг (крысы-самки).}$$

Следует отметить и тот факт, что включение в состав препарата пиридоксина гидрохлорида мало повлияло на параметры острой токсичности и клинику острого отравления. Заметным оказалось лишь сужение зоны смертельного действия в сторону больших доз, что можно расценить как явление, положительно характеризующее препарат «Коксерин плюс».

Проведенные экспериментальные исследования препарата «Коксерин плюс», содержащего 250 мг циклосерина + 25 мг пиридоксина гидрохлорида, по параметрам

острой токсичности по Hodge и Sterner [8, 9] может быть отнесен к практически нетоксичным, а по классификации опасности [1] — к IV классу (малоопасные).

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ 12.1.007-76 «Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности».
2. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.
3. Трахтенберг И.М., Сова Р.Е. Проблема нормы в токсикологии. — М.: Медицина, 1991. — 208 с.
4. Усов К.И., Юшков Г.Г., Шульгина Н.А. К изучению формирования физиологического отклика животного на однократное воздействие мегадозы витамина B₆ в условиях эксперимента // Медицинский академический журнал. — 2010. — № 5. — С. 36-37.
5. Bykova M.A., Storozhev I.A., Berezina E.K. Pharmacology of d-cycloserine // Antibiotiki — 1965. — Vol. 10 № 7. — P. 626-629.
6. David S. Synergic activity of D-cycloserine and beta-chloro-D-alanine against Mycobacterium tuberculosis // J. Antimicrob Chemother — 2001. — Vol. 47. № 2. — P. 203-206.
7. Gomazkow O. The effect of l- and d- cycloserine on hydrazine toxicity // Acta Biol Med Ger. — 1966. — Vol. 17. № 4. — P. 544-546.
8. Hodge H.C., Sterner J.H. Tabulation of toxicity classes. — Am Ind Hyg Assoc Q. 1949. — P. 93-96.
9. Hodge H., et al. Clinical toxicology of commercial products. Acute poisoning. / Ed. IV. — Baltimore, 1975. — 427 p.
10. Jonathan L., Beverley A.Y., Kenneth A.J., et al. Inhibition of the PLP-dependent enzyme serine palmitoyltransferase by cycloserine: evidence for a novel decarboxylative mechanism of inactivation // Mol Biosyst. — 2010. — Vol. 6. № 9. — P. 1682-1693.
11. Smirnov G.A., Utkin V.V., Kriuchkova M.N. Toxicity of D- and DL-cycloserine in clinical trials // Antibiotiki. — 1965. — Vol. 10. № 12. — P. 1127-1134.

Информация об авторах: Усов Константин Ильич — к.б.н., руководитель отдела, 665830, Иркутская область, г. Ангарск, ул. Партизанская, д. 2, а/я 4380, тел. (3955) 957068, e-mail: konstausov@ya.ru;
Юшков Геннадий Георгиевич — к.м.н., профессор кафедры, 665835, Иркутская область, г. Ангарск, ул. Чайковского, д. 60, а/я 2061, тел. (3955) 678329, e-mail: yushkov@agta.ru; Баденикава Ксения Артемовна — аспирант кафедры, e-mail: osya_88@mail.ru.

© КУДРЯВЦЕВА Ю.А., НАСОНОВА М.В., ГЛУШКОВА Т.В., АКЕНТЬЕВА Т.Н., БУРАГО А.Ю. — 2013
УДК: 616.126.32-089.819.843-092.9:599.323.4

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ БИОМАТЕРИАЛА, ПОТЕНЦИАЛЬНО ПРИГОДНОГО ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПРОТЕЗА АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА СЕРДЦА ДЛЯ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

Юлия Александровна Кудрявцева, Марина Владимировна Насонова, Татьяна Владимировна Глушкова, Татьяна Николаевна Акентьева, Андрей Юрьевич Бураго
(Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, г. Кемерово, директор — д.м.н., проф. О.Л. Барбараш)

Резюме. В настоящей работе исследовано влияние состава консервирующего раствора на физико-механические и биосовместимые свойства биоматериала различной видовой принадлежности, потенциально пригодного для использования в составе протезов клапана сердца для транскатетерной имплантации. Для приготовления консервирующего раствора использовали три вида буферного раствора различного состава и осмолярности. Оценивали физико-механические свойства и устойчивость к кальцификации *in vivo*. Показано, что для изготовления створчатой части протезов клапанов сердца для транскатетерной имплантации оптимальными упруго-деформативными свойствами, толщиной и устойчивостью к кальцификации обладает перикард свиньи, консервированный в растворе диглицидилового эфира этиленгликоля, приготовленного на фосфатном буфере, осмолярность которого близка к осмолярности плазмы крови.

Ключевые слова: биопротезы клапана сердца, транскатетерная имплантация, биоматериал, осмолярность, консервирующий раствор.

COMAPRISON OF BIOMATERIALS POTENTIALLY SUITABLE FOR TRANSCATHETER AORTIC VALVE MANUFACTURING

Y.A. Kudryavtseva, M.V. Nasonova, T.V. Glushkova, T.N. Akentieva, A.Y. Burago
(Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, Russia)

Summary. This paper examines the impact of the preservative solution composition on physical and mechanical properties as well as biocompatibility of different types of material for transcatheter aortic valve manufacturing. Three types of buffer solution of different content and osmotic concentration were used in order to prepare the preservative solution. Physical and mechanical properties as well as the resistance to calcification were assessed *in vivo*. It was demonstrated that porcine pericardium, preserved in the diglycidyl ether of ethylene glycol prepared in a phosphate buffer with the osmotic concentration similar to that of the blood, had optimal strength, elasticity, thickness and calcification resistance for transcatheter aortic valve leaflets manufacturing.

Key words: bioprosthetic heart valves, transcatheter implantation, osmotic concentration, preservative solution.

С каждым годом в России увеличивается количество вмешательств на аортальном клапане [2]. Среди сердечно-сосудистых заболеваний распространенность пораженных аортального клапана занимает 3-е место,

уступая лишь распространенности ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии [2, 6, 7]. Кроме того, происходит рост численности категории пациентов, которой в силу тех либо иных причин противопо-